Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bonn.
Direktor: Professor Dr. Martini.

Therapeutische Prüfung peroraler antidiabetischer Mittel.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Bonn.

vorgelegt am 2. Mai 1936
von
Hans Pomp
aus Bonn am Rhein.

Druck: Willy Knauth, Beuel, Horst Wessel-Straße 38

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Professor Dr. Martini.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dem Andenken meines Vaters!

Einleitung.

Mit der Entdeckung des Insulins wurde dem Arzte ein wirksames Mittel zur Beherrschung der Zuckerkrankheit in die Hand gegeben. Die Applikationsart des Insulins durch Injektionen wird jedoch von vielen Patienten als unangenehm und lästig empfunden. Immer wieder wird der Arzt nach wirksamen Mitteln gefragt, die man einnehme„ könne, z. T. greifen die Kranken in einer Art von Selbsthilfe zu Mitteln, die ihnen durch Presse, Naturheilkundige, seltener wohl durch Aerzte empfohlen werden. Der Erfolg ist meist der, daß die völlig ungeprüften Mittel nicht ausreichen, die bisher genügende Stoffwechsellage des Patienten aufrecht zu erhalten. Die baldige Verschlechterung treibt die Kranken zu ihrem Arzt und den unbeliebten Insulininjektionen zurück.

Jeder Arzt sollte wissen, was er von den ständig neuauftauchenden Mitteln zu halten hat. Einfaches Ignorieren ist genau so falsch und eines Arztes unwürdig, wie kritikloses Empfehlen.

In dem Bestreben, dem praktischen Arzt und seinen Kranken helfen und raten zu können, werden an der Medizinischen Klinik in Bonn fortlaufend „perorale Antidiabetika“ einer genauen Prüfung unterzogen.

Ueber einige dieser Mittel und über ihre Wirksamkeit soll hier berichtet werden.

Besprechung der Literatur über Anticoman.

Der wirksame Anteil des Anticomans ist wie beim Synthalin das Guanidin; außerdem enthält Anticoman noch Pankreasdrüsensubstanz. Letztere ist dem Präparat deshalb beigegeben, weil man bemerkte, daß Guanidin in einzelnen Fällen bei gleichzeitiger Verabreichung von Pankreaspulver besser vertragen wurde. Nach Dische, Zacharias, Goldammer 63 (Synthalin. lit.); Fröhlich 7; ergab die Obduktion von Tieren, die mit tox. Gaben von Guanidinderivaten vergiftet waren, neben Leber- und Nierenverfettung, ein dunkelrot verfärbtes Pankreas und im histolog.-Bild eine Pankreatitis mit Zellinfiltrationen und Fettgewebsnekrosen. Diese Erscheinungen sollen bei gleichzeitiger Pankreasverfütterung weit weniger stark ausgeprägt gewesen sein. In einzelnen Fällen soll die Pankreasverfütterung die betreffenden Tiere sogar vor dem Tod bewahrt haben.

Die Ergebnisse der Versuche mit Anticoman bei Diabetikern schwanken ähnlich wie die Resultate mit Synthalin. Es ist kaum anzunehmen, daß die Ursache der Ungleichheit, der von verschiedenen Untersuchern erhaltenen Resultate, bei dem Präparat zu suchen ist, vielmehr scheint die Art der Versuchsanordnung unzweckmäßig und verwirrend. Zur Stützung unserer Behauptung seien einige Versuche herausgegriffen. Grote 1; arbeitet mit folgender Versuchsanordnung: der Patient wird durch Karenz und zwei Gemüse-Obsttage nahezu entzuckert. Dann folgt sofort anschließend der Versuch:

Hafer-Obst Kost	Antic.	gr H. Z.	mgr Aceton	mg % Blut-Z.	
7. W. B. E. = gr. K. H. 70 P. M. K.	0	3.75	55	201	1. Tag
5. W. B. E. = 50 gr K. H. P. M. K.	9	11.6	69	8 h 185 13 h 141 19 h 207	2. Tag
5 W. B. E. P. M. K.	9	20.7	111		3. Tag
5 W. B. E.	9	29.7	70	200 156 220	4. Tag
Pétrenkost 0 W. B. E.	0	4.2	100	211	5. Tag
Pétrenkost 4. W. B. E.	0	6.2	73	191 187 189	6. Tag

Pétrenkost					
5. W. B. E.	0	3.2	57	178	7. Tag
P. M. K.					
5. W. B. E.	9	4.0	115	—	8. Tag
P. M. K.					
5. W. B. E.	9	9.6	101	194	
				197	
				207	9. Tag

Abkürzungen: P. M. K. proteinreiche Magerkost
Pétrenkost = fettreiche Eiweißärmste Gemüsekost.

Der Verfasser schließt aus dem Versuch auf eine Unwirksamkeit des Anticomans bei dem betreffenden Kranken.

Das einzige, was über die Stoffwechsellage des Kranken in der Vorbeobachtungszeit bekannt ist, ist die Tatsache, daß er bei Karenz und Hafer-Obsttagen nahezu entzuckert ist (bis zum 1. Tag). An den nächsten Tagen (2.—4. Tag) gibt es K. H. (5. W. B. E.) und Anticoman. Der H. Z. steigt darauf bis auf 11.6 bezw. 20.7 gr. Es ist unbekannt, wie hoch der H. Z. ohne Anticoman angestiegen wäre; möglicherweise wäre das Resultat ungefähr gleich gewesen, weil Anticoman häufig erst nach 2—3 Tagen auf den Stoffwechsel einwirkt. Die Harnzucker- und Blutzucker-Resultate sind also weder ein Beweis für noch gegen Anticoman, weil erstens: Anticoman wahrscheinlich noch gar nicht gewirkt hat und zweitens: wenn Anticoman schon gewirkt haben sollte, gar nicht bekannt ist, wieviel H. Z. und Blutzucker der Patient gehabt hätte, wenn bei der gleichen Kost kein Anticoman gegeben worden wäre. Nach dieser ungeeigneten Versuchsperiode wechselt der Untersucher wieder die Kost.

Am 5. Tag bleiben die K. H. und Anticoman weg, statt der bisherigen P. M. K. gibt es die sog. Pétrenkost, der H. Z. fällt ab auf 4.2 gr, er steigt auch in den nächsten beiden Tagen, wo je 4 bezw. 5 W. B. E. = 40—50 gr K. H. zur Pétrenkost gegeben werden, nicht an. Die beiden letzten Tage stellen eine zu kurze Zeit dar, um sie als Vorbeobachtung für den, an den nun folgenden beiden Tagen (8. u. 9. Tag) angestellten Anticomanversuch bewerten zu können; außerdem kann nach obengesagtem das Medikament auch hier in zwei Tagen noch keine deutliche Wirkung zeigen. Eine so geartete Versuchsanordnung kann also über die Wirksamkeit des Anticomans nichts aussagen.

Wir müssen für einen einwandfreien therapeutischen Versuch beim Diabetiker eine konstante Diät fordern (= täglich

gleiche Menge von K. H. und auch die gleiche Anzahl von Kalorien). Ferner soll uns eine genügend lange Vorbeobachtungszeit über die Stoffwechsellage, bei der auch während der Versuchsperiode verabreichten Diät unterrichten. Zeigen die wichtigsten Kriterien der Stoffwechseltage, wie H. Z. und Blutzucker konstante Werte, dann erst kann das Medikament eingesetzt werden. Der bessernde Einfluß einer geregelten Diät auf den Diabetes ist bekannt, ferner ist bekannt, daß diese Besserung häufig nur langsam vor sich geht und erst in 2—3 Wochen fühlbar wird. Deshalb soll sich trotz der oben geforderten Konstanz eine Nachbeobachtung an die Zeit der therapeutischen Beeinflussung anschließen, und uns über eine evtl. von dem betreffenden Medikament unabhängige Besserung der Stoffwechseltage unterrichten.

Fritz Lasch 3; veröffentlicht in seiner ersten Mitteilung eine Reihe von Fällen und hält die oben geforderte Versuchsanordnung genau ein. Er fand dabei in 20 Fällen einen günstigen Einfluß des Anticomans auf H. Z. und Blutzucker. Auch Komplikationen sollen günstig beeinflußt worden sein. Er betont dabei, daß die Nachwirkung des Anticomans auf H. Z. und Blutzucker, nach Absetzen des Anticomans, noch 2—3 Tage anhalte. Er kommt zu Ende seiner Betrachtung zu dem Schluß, daß Anticoman für die Behandlung leichter und mittelschwerer Diabetesfälle geeignet sei.

In einer zweiten Mitteilung behandelt Fritz Lasch 4; vor allem den Einfluß des Anticomans auf schwere Fälle von Diabetes mell. Zunächst beschreibt er einen Fall, bei dem Insulin schrittweise vollkommen durch Anticoman zu ersetzen war. An den anticomanfreien Tagen, die zeitweilig eingelegt wurden, steigt der H. Z. und Blutzucker jedesmal wieder an; diese Tatsache kann uns vielleicht von der strengen Forderung nach einer Nachbeobachtungszeit absehen lassen. Dann folgen Fälle, in denen Insulin teilweise durch Anticoman zu ersetzen war. Z. B. der zweite Fall: Täglich 65 E. Insulin, davon konnten 15 E. Insulin durch Anticoman ersetzt werden, ohne daß sich die Stoffwechsellage verschlechterte. Leider bleibt Lasch bei dieser Feststellung stehen, ohne in einer Nachbeobachtungszeit, wo nur 50 E. Insulin ohne Anticoman gegeben wurde, festzustellen, ob diese 50 E. Insulin nicht allein genügten die „verbesserte" Stoffwechsellage zu halten. Gerade bei dieser Versuchsanordnung wäre die Nachbeobachtungsperiode unbedingt nötig gewesen, um eine Toleranzbesserung durch Insulin und geregelte Diät als Irrtum auszuschalten. Von einem sicheren Anticoman-Erfolg wäre jedenfalls erst dann zu sprechen, wenn in einer Nachbeobachtung der H. Z. wieder angestiegen wäre. Aehnlich hinsichtlich der

mangelhaften Versuchsanordnung liegen die folgenden Fälle. Die Schlüsse auf eine günstige Anticomanwirkung, die Lasch aus diesen Beobachtungen ziehen will, sind deshalb unserer Ansicht nicht sicher begründet.

Gleiche methodische Fehler in der Anordnung ihrer therapeutischen Versuche, machen auch Vischer und Messer 6; Monias 8; Umber 9. Ihre Arbeiten sind deshalb nicht beweisend weder für 6; 8; noch gegen Anticoman 9.

Szanto 10; und Bernheim und Kasasis 11; Oesterreicher 12; Spitzer und Oesterreicher 13; Wechsler 14; kommen zu günstigen Resultaten bei Anticoman-Anwendung. H. Z. und Blutzucker sinken ab, Acetonausscheidung, Durstgefühl lassen nach, Juckreiz und Ekzeme verschwinden, auch günstige Wirkungen bei Komplikationen wie Furunkel sind beschrieben. Da keine einzelnen Fälle und ihre genauen Versuchsanordnungen angeführt sind, können wir über den Wert dieser Untersuchungen nicht urteilen. Zu einem günstigen Urteil über Anticoman kommt auch Rosenberg 15; er führt aber genau wie ein Teil der von uns schon früher erwähnten Arbeiten, eine fehlerhafte Versuchsanordnungen durch. Ebenso Finkelstein 16; bei ihm fehlen in Fall 1 und Fall 2 die Vorbeobachtungszeit, während eine Nachbeobachtungszeit vorhanden ist. In der Nachbeobachtungszeit zeigt sich, daß nach Absetzen des Anticomans, der H. Z. und Blut-Z. nicht mehr ansteigen. Diese beiden Versuche sind unserer Ansicht nach deshalb eher ein Beweis für eine Besserung der Stoffwechsellage auf Grund einer geregelten Diät als für eine solche auf Grund der Anticomanbehandlung. Die übrigen angeführten Fälle sind wegen der fehlenden Nachbeobachtung nicht beweisend, zumal es sich dabei um Fälle handelt, bei denen außer dem Anticoman noch Insulin gegeben wurde. Gerade dann ist die Nachbeobachtungszeit wichtig, weil nur so die Toleranzbesserung durch Insulin von einer Toleranzbesserung durch Anticoman getrennt werden kann. Zarzycki 17; beschreibt eine Reihe von Beobachtungen, die ebenfalls alle die schon vorher angeführten Fehler in der Versuchsanordnung aufweisen. Ein Fall soll besonders herausgegriffen werden. 5. Fall. Eine genügend lange Vorbeobachtung zeigt schon ein Absinken des H. Z. von 5 2% auf 0 8% bevor Anticoman gegeben wird. Ganz abgesehen davon, daß die %-Zahlen kein richtiges Bild über die ausgeschiedenen Zuckermengen geben, begeht der Verfasser auch den Fehler, Anticoman dann anzusetzen, wenn der H. Z. schon so eine abfallende Tendenz zeigt, was hier trotzdem nur %-Zahlen angegeben sind, wegen der großen Differenz 5.2%—0.8% mit einiger Sicherheit zu erkennen ist. Zumindest hätte Zarzycki hier eine Nachbe-

obachtungszeit einschalten müssen, die erst ein endgültiges Urteil zugelassen hätte.

Weit besser sind die Resultate aus den mit Anticoman durchgeführten Tierversuchen zu verwerten.

Fröhlich 2; Finkelstein 16; zeigten im Tierversuch, daß die Blut-Z.-Kurven bei Dextrosebelastung mit Anticoman niederer waren, als ohne Anticoman; im Gegensatz zu Beznák und Harris 5; die keine Besserung der Glukose Toleranz feststellen konnten. Der Nüchtern-Blut-Z. war im Gegensatz zur alimentären (Dextrose) Hyperglykaemie durch Anticoman nicht zu beeinflussen. Ferner gelang es Fröhlich beim pankreasdiabetischen Hund einen Teil des Insulins durch Anticoman zu ersetzen (wurde Antic. abgesetzt, dann stieg der Blutzucker wieder an).

Fritz Lasch 3; fand auch in einigen Fällen beim Menschen die Blutzuckerwerte nach einer Traubenzuckerbelastung mit Anticoman niederer als ohne Anticoman, besonders dann, wenn Anticoman einige Stunden vor dem Beginn des Versuches gegeben wurde. (Spätwirkung des Anticomans.) Ferner soll Anticoman in einigen Fällen auch die Nüchternblutzucker-Kurve (5 h lang Blutzucker-Abnahme) günstig beeinflußt haben. In einer anderen Mitteilung kommt Fröhlich 7; zu denselben Ergebnissen wie in 2. Er betont dann auch die Spätwirkfung des Anticomans wie Lasch und glaubt Anticoman könne vielleicht zu späten Abendstunden gegeben, den morgendlichen Blutzucker-Anstieg der Diabetiker verhindern. So meint er Insulin sparen zu können. Eine Toleranzverschlechterung nach Anticoman konnte Fröhlich nie beobachten.

Bei Synthalin wird in vielen Fällen seine schlechte Verträglichkeit beschrieben. Zahlreiche Hinweise in der Literatur deuten auch bei Anticoman auf diese unangenehme Nebenwirkung hin.

Grote 1; beobachtete in ¼ aller Fälle, die Anticoman bekamen, Uebelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfälle. Er weist unter Berücksichtigung dieser Tatsachen darauf hin, daß diese Magen-Darm-Erscheinungen bes. wohl der Appetitmangel eine Toleranzverbesserung vortäuschen könnten, weil dann vielleicht nicht mehr alle K. H. genommen würden. — Wir hatten dieselben Bedenken und haben in solchen Fällen immer auf die genaue Einhaltung der Kost geachtet. — Bernheim und Kasasis 11; beobachteten in allen Fällen, wo mehr als 3 mal 3 Tabletten Anticoman gegeben wurden, Magen- und Darm-Störungen und mitunter Schwindelanfälle. Es gelang ihnen teilweise durch Acidol-Pepsin oder durch neutralisie-

rende Medikamente (je nach dem Ergebnis einer Magenuntersuchung) die Beschwerden zu lindern oder zu beheben. Vorsichtiges Einschleichen mit Anticoman und 8—14tägig ein Anticoman-freier Tag sollen das Auftreten der Nebenerscheinungen teilweise verhindern.

Lasch 3; und Wechsler 14; konnten nur wenige Fälle mit Magen-Darm-Störungen beobachten. Es genügte meist mit Anticoman für 2—3 Tage auszusetzen, um die Durchfälle usw. zu beseitigen; anschließend wurde Anticoman wieder vertragen. Bei einem Patienten soll ein Zusatz von Pankreon zum Anticoman gut geholfen haben. Lasch beobachtete aber einen Fall von Urobilinogenurie und einmal eine Leberschwellung bei mit Anticoman behandelten Kranken.

In seiner 2. Mitteilung konnte Lasch 4; nicht mehr über Beschwerden auf das Medikament hin berichten, selbst wenn es monatelang gegeben wurde. (Er gab Anticoman nach folgendem Schema: 4 Tage Anticoman, dann 3 Tage Pause usw.)

Spitzer und Oestreicher 12; 13; kamen zu demselben Ergebnis. Ebenso konnten Vischer und Messer 6; keine unangenehmen Nebenerscheinungen selbst bei 12 Tabletten Anticoman pro die beobachten.

Fröhlich gab 2—3 Monate Kaninchen pro 3.0 kg Körpergewicht 10.0 mg Anticoman. Er wollte beobachten, ob Leber und Nieren durch das Medikament geschädigt wurden. Die Sektion ergab aber jedesmal vollkommen normale Organe.

Bernheim und Kasasis betonen bei atropinlosem Anticoman (in den ersten Jahren enthielt Anticoman einen Zusatz von Atropin, der unterdeß weggefallen ist) eine deutliche Diskrepanz zwischen H. Z. und Blut-Zucker, sodaß bei vermindertem H. Z. der Blut-Z. unbeeinflußt hoch bleibt.

Zusammenfassung.

Anticoman soll durch den Zusatz von Pankreasdrüsensubstanz weniger giftig sein, als Synthalin. Trotzdem werden bei ihm in vielen Literaturbeiträgen unangenehme Nebenerscheinungen, teilweise sogar ernste Schädigungen beschrieben. Gemäß der Zusammensetzung des Anticomans sind die Ansichten über seinen Wirkungsmechanismus die gleichen wie beim Synthalin s. d.

Daß Anticoman einen Einfluß auf den K. H.-Stoffwechsel haben muß, geht aus allen Literaturbeiträgen hervor. Seine

günstige Wirkung auf die H. Z.-Ausscheidung in leichten und mittelschweren Diabetes-Fällen ist von den meisten Autoren anerkannt. Die Ansichten über seine Wirksamkeit in schweren Fällen von Diabetes mell. gehen auseinander.

In einem Beitrag wird auf die Diskrepanz der H. Z. und Blut-Z.-Werte bei Anticomantherapie hingewiesen.

Viele Autoren ziehen Schlüsse aus ungeeigneten Versuchsanordnungen. Diese Versuche sind nicht beweiskräftig; ihre Resultate verwirren die Auffassungen unnötig.

Methodik der therapeutischen Prüfung.

Bevor wir mit der Betrachtung, der von uns beobachteten Fälle beginnen, sind noch einige Erklärungen über unser Vorgehen bei der therapeutischen Prüfung notwendig.

Bei der Anordnung der Untersuchungsmethoden folgte ich den Ratschlägen Herrn Prof. Martini's. Der Aufbau ist bei allen Untersuchungen wie folgt:

Die Zeit, in der das zu prüfende Medikament verabreicht wurde (therapeutische Zeit =T.) begann immer erst nach einer genügend langen Vorbeobachtungszeit = V. V. muß eine Konstanz in den H. Z. und Blut-Z.-Werten aufweisen. Eine spontane Besserung unter dem Einfluß der geregelten Diät, die nachher fälschlich dem zu prüfenden Medikament gutgeschrieben werden könnte, wird so ausgeschlossen. Um ganz sicher zu gehen, wurde in den meisten Fällen an T. noch eine Nachbeobachtungszeit, gleich N. angeschlossen. Diese Zeit dient dazu, eine erst in T. auftretende spontane Besserung auszuschließen. N. ist nur dann weggeblieben, wenn ein längerer Aufenthalt des betreffenden Patienten in der Klinik nicht zu erreichen war. Letztere unvollständig beobachteten Fälle, werten wir nicht als vollbeweisend. (Vergleiche hierzu Martini „Methodenlehre".)

Für die Dauer der ganzen Beobachtungszeit (= V, T, N.) wurde eine konstante Diät eingehalten. (Täglich gleiche K. H. und Kalorienmengen.)

Nach Möglichkeit wurde nur ein „Antidiabetikum" nämlich nur das zu Prüfende verabreicht. Wo dies wegen der Schwere des Diabetes nicht möglich war, und wo deshalb gleichzeitig Insulin gegeben wurde, ist dies besonders vermerkt. Diese Fälle sind schwerer zu beurteilen. Während in den leichten Fällen lediglich der bessernde Einfluß einer geregelten Diätkur von der evtl. Wirkung des zu prüfenden Medika-

mentes zu trennen ist, gilt es hier noch dazu die wesentlich dominantere Stoffwechselbesserung durch Insulin auszuschließen. Wegen der immer wiederholten Angabe früherer Untersucher, Insulin könne z. B. durch Anticoman oder Synthalin teilweise ersetzt werden, waren auch diese Untersuchungen notwendig.

Die H. Z.-Werte wurden täglich bestimmt und sind in gr. Tagesmengen angegeben.

Die Blut-Z.-Werte wurden alle 3 Tage bestimmt und sind in mg% angegeben.

Wo Säurekörper im Urin vorhanden waren, werden sie besonders aufgeführt. Letztere Bestimmungen, die ebenfalls täglich gemacht wurden, sind nur qualitativ nicht auch quantitativ vorgenommen worden.

Sämtliche beobachteten Fälle wurden einer besseren Uebersicht wegen von mir zunächst in Kurvenform aufgezeichnet.

Eine kurze Uebersicht soll vermitteln, wie wir rechnerisch vorgehen wollen, um zu einem Urteil über die Stoffwechsellage zu gelangen. Die H. Z.-Tagesmengen (h) der einzelnen Zeitabschnitte (V, T, N.) werden addiert und aus ihrer Summe der Mittelwert (H) gebildet. Dieser Mittelwert wird an seinem mittelerem Fehler μ auf seine Stichhaltigkeit geprüft. Z. B. es seien h_1; h_2; h_3 . . . . h_n die Harnzuckerwerte einer bestimmten Beobachtungszeit. Der Mittelwert ist dann

$$H = \frac{h_1 + h_2 + h_3 + \ldots, h_n}{n}.$$

Der mittlere Fehler dazu ist =

$$\mu = \sqrt{\frac{(H-h_1)^2 + (H-h_2)^2 + (H-h_3)^2 + \ldots . (H-hn)^2}{n}}$$

Der Mittelwert H muß das dreifache seines mittleren Fehlers betragen, wenn er als zuverlässig gelten soll.

Zur Beurteilung, ob sich in einer bestimmten Beobachtungszeit (meistens interessiert uns nur die Zeit der Therapie), die Stoffwechsellage gebessert hat, werden die Differenzen aus den Mittelwerten der einzelnen Zeitabschnitte gebildet. Z. B. hätte ein Medikament geholfen, so müßte in T weniger H. Z. ausgeschieden worden sein, als in V und N, dies könnten folgende Differenzen ausdrücken, die je größer sie sind umsomehr für das Mittel sprechen.

$$H_I \text{ diff.} = H_v - H_t$$
$$H_{II} \text{ diff.} = H_n - H_t .$$

Die Differenzen werden nun ebenfalls wieder an ihrem mittlerem Fehler geprüft. H_I diff. $= H_v - H_t$ muß dreifach größer sein als μ_I diff. $= \sqrt{\mu_v{}^2 + \mu_t{}^2}$ erst dann haben wir den sicheren Beweis für die Wirksamkeit unseres Mittels.

Prüfung des Anticomans.

Als Beispiel, wie wir unsere Versuchsanordnung bei allen Fällen aufgebaut haben, und wie wir aus den H. Z. und Blutzucker-Werten als zahlenmäßig erfaßbaren Kriterien der Stoffwechsellage die Wirksamkeit eines Medikamentes rechnerisch beurteilen, soll der Fall Först dienen. Die anderen Fälle, die genau so behandelt wurden, werden nicht mehr in ihren einzelnen Tageswerten angeführt.

I. Fall. Först: Ein 56jähriger Patient kommt wegen Anginapectorisartiger Beschwerden in die Klinik. Es finden sich Kalkeinlagerungen in beiden Unterschenkelarterien, Hypertonie von 170/95 — 150/85 mm Hg. Als Zufallsbefund ein leichter Diabetes mell. (= Patient wird an K. H.-freien Tagen H. Z.-frei ohne Ketonkörper auszuscheiden.)

Bei dem Patienten soll das von der Anticomanfirma in Berlin-Hallensee angepriesene Anticoman auf seine Wirksamkeit untersucht werden. Eine genaue Vorbeobachtungszeit (V) soll uns zunächst über die Stoffwechsellage des Patienten bei einer bestimmten Diät unterrichten. Als objektive Kriterien der Stoffwechsellage dienen H. Z.- und Blut-Z.-Werte. Die Vorbeobachtungszeit beginnt am 28. 3. 1935. Von diesem Tage ab bleiben die zugeführten K. H. und Gesamtkalorienmengen während der ganzen Beobachtungszeit gleich. Täglich 100 gr K. H.

H. Z.-Untersuchungen.

1. Periode = Vorbeobachtung (V) (28. 3.—5. 4. incl.)

	h_v	$(H_v - h_v)$	$(H_v - h_v)^2$
gr. H. Z. am 28. 3. 35	25.0	0.0	0.00
29. 3. 35	26.5	1.5	2.25
30. 3. 35	23.0	2.0	4.00
31. 3. 35	22.5	2.5	6.25
1. 4. 35	22.5	2.5	6.25
2. 4. 35	22.5	2.5	6.25
4. 4. 35	24.0	1.0	1.00
5. 4. 35	34.0	9.0	81.00
	$H_v = 200.0 : 8 = 25.0$		$107.0 : 8 = 13.4$

$$\mu_v = \sqrt{13.4} = 3.66$$
$$3\,\mu_v = 11{,}0$$

Am 3. 4. stieg der H. Z.-Wert hoch an. Wir haben diesen Wert weglassen können, weil genau feststeht, daß die Ursache dieses Anstieges auf einen Diätfehler zurückzuführen war. Wir glauben so den kleineren Fehler zu machen.

2. Periode = therapeutische Behandlung mit Anticoman täglich = 3×3 Tabletten Anticoman (6. 4.—16. 4.)

		h_t	$(H_t - h_t)$	$(H_t - h_t)^2$
gr. H. Z. am	7. 4. 35	4.0	2.8	7.84
	8. 4. 35	0.1	1.1	1.21
	9. 4. 35	0.1	1.1	1.21
	10. 4. 35	4.0	2.8	7.84
	11. 4. 35	0.1	1.1	1.21
	12. 4. 35	3.0	1.8	3.24
	13. 4. 35	0.1	1.1	1.21
	14. 4. 35	0.1	1.1	1.21
	15. 4. 35	0.1	1.1	1.21
	16. 4. 35	0.1	1.1	1.21
	H_t =	11.8 : 10 = 1.2		27.39 : 10 = 2.7

$\mu_t = \sqrt{2.7} = 1{,}6$

$3\ \mu_t = 4{,}9$

Wir beobachteten häufig, daß Anticoman und Synthalin erst nach einigen Tagen soweit auf den H. Z. eingewirkt hatten, daß es zu einer Konstanz in der H. Z.-Ausscheidung unter dem betreffenden Medikament kam. Dieser Augenblick ist hier am 2. Tag der Anticomanperiode erreicht worden. In anderen Fällen dauerte die Zeit des Absinkens des H. Z. noch länger. (2—4 Tage vergl. spätere Fälle.) Die oben erwähnte Konstanz in den H. Z.-Werten brauchen wir unbedingt, wenn wir unsere Werte an ihrem mittleren Fehler prüfen wollen. Das ruckartige Absinken des H. Z. unter Anticoman täuscht eine so große Streuung vor, daß unsere errechneten Ergebnisse trotz einer sicher vorhandenen, einwandfreien Wirkung des betreffenden Mittels ihrem dreifachen mittleren Fehler nicht standhalten. Wir haben deshalb in diesen Fällen, die H. Z.-Werte bei der Berechnung solange weggelassen (hier 6. 4.), bis eine erneute Konstanz der Stoffwechsellage erkennbar an den nur wenig schwankenden H. Z.-Werten deutlich wurde (hier 7. 4.).

Wir begehen damit keinen Fehler, weil wir nur eine Streuung vernachlässigen, die naturnotwendig war, wenn das Mittel helfen sollte; die aber nicht, als noch zur Fehlerbreite unserer Untersuchungsmethoden gehörig, zu betrachten war. Ähnlich liegen die Verhältnisse in der Nachbeobachtungszeit,

wenn nach dem Absetzen des Prüfungsmittels der H. Z. ansteigen soll. Meist zeigt es sich dann, daß eine Anticoman- bezw. Synthalin-Nachwirkung den H. Z. noch einige Zeit niederhält. So hier am 17. 4., wo der H. Z. zwar schon etwas höher liegt, als an den Tagen vorher, aber noch nicht die Höhe der nun folgenden Werte in der Nachbeobachtung erreicht. Auch hier wurde also in der sonst ziemlich konstanten Linie der Werte (wie der mittlere Fehler beweist) eine auf mangelhaften Untersuchungsmethoden beruhende Streuung vorgetäuscht, die einen Beweis für die Güte des Medikaments nicht erlauben würde, obgleich sie durch die Güte des Medikaments bedingt ist. Wir sind also auch hier sowohl berechtigt, wie verpflichtet, den H. Z.-Wert des 17. 4. zu vernachlässigen.

3. Periode = Nachbeobachtung (17. 4.—29. 4.)

	h_n	$(H_n - h_n)$	$(H_n - h_n)^2$
gr. H. Z. am 18. 4. 35	14.0	2.6	6.75
19. 4. 35	13.0	1.6	2.65
20. 4. 35	8.5	2.9	8.41
22. 4. 35	13.5	2.1	4.41
23. 4. 35	11.5	0.1	0.01
24. 4. 35	14.0	2.6	6.75
25. 4. 35	10.0	1.4	1.96
26. 4. 35	5.5	5.9	34.81
27. 4. 35	8.5	2.9	8.41
29. 4. 35	15.0	3.6	12.96
	$H_n = 113.5 : 10 = 11.4$		$87.03 : 10 = 8.7$

$\mu_n = \sqrt{8.7} = 2.95$

$3\,\mu_n = 8{,}85$

Am 21. und 28. 4. wurden keine H. Z.-Bestimmungen vorgenommen. Wir können diese Tage also nicht berücksichtigen.

Wir sehen, daß die Mittelwerte H_v u. H_n ihrem mittleren Fehler standhalten. Während bei H_v schon der einfache mittlere Fehler größer ist, als der Mittelwert, obgleich die Kurve keine großen Streuungen zeigt. Dies ist eine unausbleibliche Folge, wenn sich die H. Z.-Werte dem O-Wert nähern. In diesem Falle wird nämlich der absolute Mittelwert so klein, daß selbst kleine Streuungen neben ihm groß erscheinen. Wir werden dies noch häufiger beobachten.

Um zu der Beurteilung des angewandten Mittels zu kommen, bilden wir die Differenzen aus den Mittelwerten, die wie schon oben gesagt, ebenfalls an ihrem mittlerem Fehler geprüft werden.

H_I diff. = 25.0 — 1.2 = 23.8, dessen mittlerer Fehler-
μ_I diff. = $\sqrt{\mu_v^2+\mu_t^2}$ = $\sqrt{13.4+2.7}$ = $\sqrt{16.1}$ = 4.1
H_{II} diff. = 11.4 — 1.2 = 10.2, dessen mittlerer Fehler-
μ_{II} diff. = $\sqrt{\mu_n^2+\mu_t^2}$ = $\sqrt{8,7+2,7}$ = $\sqrt{11,4}$ = 3,4

Wir sehen, daß der dreifache mittlere Fehler nicht einmal an die Mittelwertsdifferenz heranreicht; damit sind auch die Sorgen, die wir eben noch um die Stichhaltigkeit von H_t, geprüft an seinem dreifachen mittleren Fehler, hatten, vollkommen beseitigt.

Wir dürfen hier von einem einwandfreien und gesicherten Anticomanerfolg auf die H. Z.-Ausscheidung des Patienten sprechen.

Bei der Berechnung des Blutzuckers gingen wir genau so wie beim H. Z. vor.

Berechnung der Blutzuckerwerte bei dem Patienten Först.

I. Periode = Vorbeobachtung = V (28. 3.—5. 4.)

		b	$B_v - b$	$(B_v - b)^2$
Blut-Z.-Werte am	29. 3.	140 mg%	18	324
	2. 4.	162	4	16
	5. 4.	172	14	196
		B_v = 474 : 3 = 158		536 : 3 = 178.6

ν_v = $\sqrt{178.6}$ = 13.4

2. Periode = therapeutische Zeit = T (6. 4.—16. 4.)

		b	$B_t - b$	$(B_t - b)^2$
Blut-Z.-Werte am	9. 4.	120 mg%	0.7	0.94
	12. 4.	134	14.7	216.0
	16. 4.	104	15.3	234.09
		B_t = 358 : 3 = 119		450.67 : 3 = 150

ν_t = $\sqrt{150}$ = 12.3

3. Periode = Nachbeobachtung = N (17. 4.—29. 4.)

		b	$B_n - b$	$(B_n - b)^2$
Blut-Z.-Werte am	20. 4.	128 mg%	12	144
	23. 4.	136	4	16
	26. 4.	140	0	0
	30. 4.	156	16	256
		B_n = 560 : 4 = 140		416 : 4 = 104

ν_n = $\sqrt{104}$ = 10.2

Der Blut-Z. vom 30. 4. gehört noch zu N weil er morgens früh nüchtern gewonnen wurde, als noch keinerlei Aenderung in der bisherigen Versuchsanordnung vorgenommen war.

Wie beim H. Z. sollen nun Differenzen zeigen, ob auch der Blut-Z. günstig beeinflußt wurde, und ob diese Differenzen ihrem dreifachen mittleren Fehler standhalten.

$$B_v - B_t = B_I \text{ diff.}$$
$$B_n - B_t = B_{II} \text{ diff.}$$
$$B_I \text{ diff.} = 158 - 119 = 39$$
$$\nu_I \text{ diff.} = \sqrt{\nu_v^2 + \nu_t^2} = \sqrt{178+150} = \sqrt{328} = 18.0$$
$$B_{II} \text{ diff.} = 140 - 119 = 21$$
$$\nu_{II} \text{ diff.} = \sqrt{\nu_n^2 + \nu_t^2} = \sqrt{104+150} = \sqrt{254} = 16.3$$

Das Verhältnis von B_I diff. zu seinem mittleren Fehler ν_I diff. und von B_{II} diff. zu seinem mittleren Fehler ν_{II} diff. ist beim Blut-Z. wesentlich ungünstiger, als beim H. Z. Es wird zweifelhaft, ob Anticoman eine Wirkung auf den Blut-Z. ausgeübt hat, oder ob lediglich ein Zufall diese Werte so gestaltete. Besonders in B_{II} diff. wo schon der zweifache mittlere Fehler wesentlich größer ist ,als die Differenz.

An N schloß sich am 30. 4. eine neue Anticomanperiode an, in der der H. Z. wieder deutlich absank. Leider ist diese Zeit zu kurz, als daß es zu einer erkennbaren Konstanz kommen konnte. Diese zweite Anticomanperiode könnte mit Hilfe von Richtungswinkeln ein Beweis für die Wirksamkeit des Anticomans abgeben. Wir werden auf diese Art der Beurteilung einer Kurve noch bei geeigneteren Fällen zurückkommen.

Da in der kurzen Zeit (4 Tage) nur 1 Blut-Z.-Wert bestimmt wurde, läßt sich auch über den Einfluß von Anticoman auf den Blut-Z. in dieser Zeit nichts aussagen.

Ueber subjektive Besserungsgefühle können wir in der beobachteten Zeit nicht berichten, weil der Patient von seinem Diabetes keine Beschwerden hatte.

Am 17. 4. mußte die Anticomanbehandlung wegen Appetitlosigkeit abgebrochen werden. Es wurde besonders darauf geachtet, daß trotz des mangelnden Appetits in den letzten Tagen die vorgeschriebenen K. H. alle genommen wurden. Es wurde lediglich die sonstige Kost nicht ganz genommen, sodaß nur in der Kalorienzufuhr nicht auch in der K. H.-Zufuhr eine Verminderung eintrat. Mit der Appetitverschlechterung ist also auf keinen Fall die Anticomanwirkung zu erklären. Außerdem war die deutliche H. Z.-Senkung auch schon vor dieser Störung eingetreten.

Außer der Appetitverschlechterung, die sich sofort nach dem Absetzen des Anticomans wieder behob, waren keine weiteren Störungen nachzuweisen. Im Urin waren Urobilinogen-K. negativ. Albumen negativ.

II. Fall. Jütt. 50 Jahre alt. ♂ Es handelte sich um einen mittelschweren Diabetes (— Patient wurde bei K. H.-Entzug nicht ganz H. Z.-frei). Außer dem Diabetes sind keine anderen Erkrankungen bekannt.

Nach den K. H.-freien Tagen werden die K. H. langsam gesteigert, bis sie am 22. 1. 31 konstant bei 50 gr K. H. pro die bleiben. Von demselben Tage gilt unsere Vorbeobachtungszeit. Die Berechnung ist genau wie in Fall Först. Es werden deshalb nur die H. Z.-Mittelwerte angeführt.

H. Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (22. 1.—29. 1. 31)

$H_V = 40.75$ $\mu_V = \sqrt{56.8} = 7.5$

Therapeutische Zeit = T (30. 1.—18. 2. incl.)
3×3 Tabletten Anticoman pro die.

$H_{tI} = 4.8$ $\mu_{tI} = \sqrt{193.6} = 4.4$

In T_I wurden die H. Z.-Werte der 5 ersten Tage nicht mit eingerechnet, weil dort der H. Z. noch abfällt und erst am 4. 2. zu einer gewissen Konstanz gelangt. Wären diese Tage nicht gestrichen worden, dann wäre H_{tI} gleich 11.9 und μ_{tI} = 14 9 geworden. Diese große Streuung besteht aber tatsächlich garnicht.

Nachbeobachtung = N (19. 2.—6. 3. incl.)

$H_n = 39.2$ $\mu_n = \sqrt{56} = 7\,5$

Hier blieben die ersten 4 Tage unberücksichtigt, weil erst dann die notwendige H. Z.-Konstanz zu verzeichnen war.

2. therapeutische Zeit = T_{II} (7. 3.—20. 3.)
3×3 Tabletten Anticoman pro die.

$H_{tII} = 3.5$ $\mu_{tII} = \sqrt{9.5} = 3.09$

Hier werden aus den nunmehr bekannten Gründen die ersten 3 H. Z.-Werte nicht berücksichtigt.

Folgende Differenzen zeigen uns die Wirksamkeit des Anticomans.

H_I diff. $= 40{,}75 - 4{,}8 = 36.0$

μ_I diff. $= \sqrt{56{,}8 + 19{,}3} = 8.7$

H_{II} diff. $= 39{,}2 - 4{,}8 = 34.4$

μ_{II} diff. $= \sqrt{56.0 + 19.3} = 8.6$

$$H_{III}\ \text{diff.} = 39.2 - 3.5 = 35.7$$
$$\mu_{III}\ \text{diff.} = \sqrt{56.0 + 9.6} = 8.09$$

Eine 4. Differenz aus T_{II} und V zu bilden, haben wir absichtlich unterlassen, weil diese beiden Perioden zeitlich zu entfernt voneinander liegen.

Wären die von uns aus den bekannten Gründen weggelassenen H. Z.-Werte miteingerechnet worden, dann wären die Differenzen, die nun, wie es den Tatsachen entspricht, eindeutig und beweisend für eine H. Z.-senkende Wirkung sprechen, ganz anders ausgefallen, und sie hätten ihrem dreifachen mittleren Fehler nicht standgehalten. Z. B.

$$H_{II}\ \text{diff.} = H_n - H_{tI} = 30.0 - 12.0 = 18.0$$
$$\mu_{II}\ \text{diff.} = \sqrt{\mu_n{}^2 + \mu_{tI}{}^2} = \sqrt{180 + 24} = 19.7$$

Eine vorgetäuschte Streuung hätte uns irre geführt.

Blut-Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (22. 1.—29. 1.)
$B_v = 208$ $\nu_v = 34.0$
Therapeutische Zeit = T_I (30. 1.—18. 2.)
$B_t = 159$ $\nu_{tI} = 17.5$
Nachbeobachtungszeit = N (19. 2.—6. 3.)
$B_n = 183$ $\nu_n = 15.1$

Der Blut-Z.-Wert vom 7. 3. gehört noch zu N., weil er morgens früh nüchtern entnommen wurde.

2. therapeutische Zeit = T_{II} (7. 3.—20. 3.)
$B_{tII} = 163$ $\nu_{tII} = 6.8$

Folgende Differenzen werden gebildet

$$B_I\ \text{diff.} = B_v - B_{tI} = 49.0$$
$$\nu_I\ \text{diff.} = \sqrt{\nu_v{}^2 + \nu_{tI}{}^2} = 38.2$$
$$B_{II}\ \text{diff.} = B_n - B_t = 24.0$$
$$\nu_{II}\ \text{diff.} = \sqrt{\nu_n{}^2 + \nu_{tI}{}^2} = 23.1$$
$$B_{III}\ \text{diff.} = B_n - B_t = 20.0$$
$$\nu_{III}\ \text{diff.} = \sqrt{\nu_n{}^2 + \nu_{tII}{}^2} = 16.6$$

Auch hier sind die Differenzen kein Beweis, daß Anticoman den Blut-Z. gesenkt hat. Die zweifachen mittleren Fehler sind schon bedeutend größer als die Blut-Z.-Mittelwerte. Beschwerden auf Anticoman wurden nicht angegeben.

In V war im Harn Aceton pos. Es verschwand in den ersten Tagen von T_I, um auch in der anticomanfreien Zeit N nicht wieder aufzutreten. Es ist also nicht zu unterscheiden, ob das Aceton nicht auch unter dem Einfluß der geregelten Diät allein weggegangen und weggeblieben wäre.

Subjektive Besserungsgefühle sind nicht bekannt.

III. Fall. Es folgt jetzt eine Versuchsreihe bei einem Patienten, der lange in der Klinik weilte, und bei dem wir infolgedessen mehrere Versuche durchführen konnten. Bierb. A. 35jähriger Patient ♂ mit angeborenem Schwachsinn. Es handelt sich um einen Diabetes mell. mittelschweren Grades, der anläßlich eines chirurgischen Eingriffes entdeckt wurde. Sonst keine Nebenerkrankungen.

Ab 18. 10. konstante K. H.-Zufuhr = täglich 25 gr K. H.
Am 21. 10. beginnt unser Versuch.

H. Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (21. 10.—25. 10.)
$H_v = 10{,}8 \qquad \mu_v = 3{,}8$
Therapeutische Zeit = T (26. 10.—29. 10.)
3×3 Tabletten Anticoman pro die.
$H_t = 0.0$

Der erste Wert vom 26. 10. blieb unberücksichtigt, da er erst wenig unter dem Einfluß von Anticoman stand und die notwendige Konstanz störte.

Nachbeobachtungszeit = N (30. 10.—4. 11.)
$H_n = 1.9 \qquad \mu_n = 1.3$

Den ersten Wert von N, der sehr hoch war und sicher auf einen Diätfehler zurückzuführen war, haben wir vernachlässigt. Wir sehen auch hier wieder, wie in T von Fall I. und II., daß unsere Zahlen, je niedriger sie sind, um so schlechter ihrem mittleren Fehler standhalten. In diesem Versuch kommt die unglückliche Versuchsanordnung hinzu, in der alle Zeiten V, T, und N, zu kurz gewählt sind.

Die Differenzen:

$$H_I \text{ diff.} = H_v - H_t = 10.8$$
$$\mu_I \text{ diff.} = \sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2} = 3{,}8$$
$$H_{II} \text{ diff.} = H_n - H_t = 1{,}9$$
$$\mu_{II} \text{ diff.} = \sqrt{\mu_n^2 + \mu_t^2} = 1.3$$

H_I diff. reicht soeben an seinen dreifachen mittleren Fehler heran. In H_{II} diff. dagegen überragt der zweifache mittlere Fehler seine Differenz um ein Beträchtliches. Darum halten wir die Anticomanwirkung für nicht bewiesen, der Abfall in T kann einer Toleranzbesserung entsprechen. Daran ändert auch der geringe H. Z.-Anstieg in V nichts, der mit einem Diätfehler begann. Der Patient wurde außerdem später bei noch größeren K. H.-Mengen (50 gr pro die) ohne jede medikamentöse Nachhilfe für einige Tage H. Z.-frei.

Außerdem kann das Verschwinden so geringer H. Z.-Mengen, wie in diesem Fall, nie hundertprozentig beweisend sein.

In diesem Versuch wurden in T leider keine Blut-Z.-Bestimmungen vorgenommen.

Am 5. 11. werden die K. H. gesteigert, um den eben angedeuteten Schwierigkeiten, die die nahe an der Toleranzgrenze liegenden K. H.-Gaben und die dadurch bedingten niederen H. Z.-Werte mit sich bringen, aus dem Wege zu gehen. Zunächst bekommt Patient 50 gr K. H. pro die und wird bei dieser Kost spontan H. Z.-frei. Deshalb werden die K. H. weiter von 50 auf 100 und endlich auf 120 gr pro die gesteigert. Der H. Z. steigt langsam mit an. Am 21. 11. beginnt die Vorbeobachtungszeit des 2. Versuches. An diesem Tage stand der Patient schon 5 Tage unter dem Einfluß der hohen K. H.-Tagesmengen (120 gr pro die). Trotzdem kommt es bei dem Patienten nicht zu der gewünschten Konstanz in der H. Z.-Ausscheidung. Wir sehen deshalb in V eine Kurve vor uns, die in steilen Zacken Tag für Tag ansteigt, um in T ebenso steil und zackenförmig abzufallen und in N wieder anzusteigen. An die Berechnung der Mittelwerte gehen wir, weil wir die notwendige Konstanz vermissen, mit einem gewissen Mißtrauen heran.

IV. Fall. Bierb. A.

Vorbeobachtung = V (21. 11.—2. 12.)

$H_v = 35.0$ $\mu_v = 14.5$

Therapeutische Zeit = T (3. 12.—11. 12.)

3×3 Tabletten Anticoman pro die.

$H_t = 22.0$ $\mu_t = 12.2$

Am 10. 12. vernachlässigen wir eine sehr hohe H. Z.-Zacke, die, wie wir sicher wissen, auf einen Diätfehler zurückzuführen ist.

Nachbeobachtung = N (12. 12.—17. 12.)

$H_n = 75.0$ $\mu_n = 8.5$

Am 12. 12. vernachlässigen wir einen H. Z.-Wert, weil er die verlangte Konstanz stört.

Wie wir schon bemerkten, liegen in V und T derartige Schwankungen vor, daß diese Durchschnittszahlen ihrem mittleren Fehler nicht standhalten. Wenn N auch dieser Forderung wieder gerecht wird, so kann es uns nicht helfen, da die notwendige Vergleichszeit = T nicht beweisend ist.

Trotzdem sollen noch die Differenzen gebildet werden.

H_I **diff.** $= H_v - H_t = 35.0 - 22.0 = 13.0$

μ_I **diff.** $= \sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2} = \sqrt{212 + 149} = 19.0$

$$H_{II}\ diff. = H_n - H_t = 75.0 - 22.0 = 53.0$$
$$\mu_{II}\ diff. = \sqrt{\mu_n{}^2 + \mu_t{}^2} = \sqrt{73 + 149} = 14.8$$

Nach dem eben Gesagten überraschen uns die Werte nicht mehr. Wir würden aber das Mittel falsch beurteilen, wenn wir es geprüft an seinem mittleren Fehler einfach ablehnen würden, denn bei der Betrachtung der Kurven sehen wir deutlich, an deren Verlaufsrichtungen, daß das Mittel geholfen hat. Wie ist nun aber zunächst die geringe Differenz-H_I diff. = 13 zu erklären.

Wenn ein Kriterium ansteigt (wie hier der H. Z.) und dann von einem Medikament gezwungen wird, denselben Weg wieder zurückzugehen, so würde eine Differenz, die man aus den Mittelwerten der beiden Zeiten bilden würde, gleich Null sein. So verhält es sich auch hier mit dem Ansteigen und dem Abfallen des H. Z. im Gegensatz zu den Fällen, wo der H. Z. zu den betreffenden Zeiten konstant war und so mit seinen gleichbleibenden Höhenunterschieden die Bildung von deutlichen Differenzen ermöglichte. — In einem Fall, wie er hier vorliegt, wird man am besten die Verlaufsrichtung der einzelnen Kurven in V, T und N vergleichen. (Vergl. Martini „Methodenlehre" S. 27 ff.)

Die Verlaufsrichtungen werden charakterisiert durch die Winkel, die sie mit den Senkrechten bilden. Hier gemessen im Gegensinn des Uhrzeigers von der Geraden auf die Senkrechten. Die Richtungsänderung, die durch das betreffende Medikament bedingt wurde, ist proportional der Differenz der Winkel.

In unserem Falle:
A = Richtung in V bildet mit der Senkrechten den Winkel
$$\rho_v = 57^0.$$
B = Richtung in T bildet den Winkel = $\rho_t = 135^0$.
Die Winkeldifferenzen:
$$\rho_t - \rho_v = 135^0 - 57^0 = 78^0.$$

Ist die Winkeldifferenz größer als 0, so ist damit ausgegedrückt, daß die Kriterien hier der H. Z. eine Richtung zur Besserung zeigen. Je größer die Differenz um so klarer die Wirkung des betreffenden Medikamentes.

Wenn wir auch in H_{II} diff. einen brauchbaren zahlenmäßigen Wert für die deutliche Anticomanwirkung in T besitzen, so soll doch auch hier die Winkeldifferenz angeführt werden.
C = Richtung in N bildet den Winkel = $\rho_n = 13^0$.

Die Differenz:

$$\rho_t - \rho_n = 135^0 - 13^0 = 112^0.$$

$\rho_t - \rho_n$ ist größer, weil in N die Richtungsänderung offensichtlich größer ist, als in V.

Blut-Z.-Berechnung.

Da der Blut-Z. obige steile Schwankungen nicht mitmacht, sondern gleichmäßig, wie in andern Fällen seine stationäre horizontale Lage beibehält, so soll er wieder wie bisher rechnerisch an seinen mittleren Fehlern geprüft werden. Wenn vielleicht auch die geringen Richtungsänderungen des Blutzuckers in den einzelnen Zeiten V, T, N, einmal eine Winkeldifferenz zu Gunsten des angewandten Mittels bedingen könnten, so sind diese Winkeldifferenzen doch so klein, daß sie noch in die Fehlerbreite der Blutzucker Untersuchung und vor allem in die Fehlerbreite der angelegten Richtungslinien, die besonders groß ist (denn die Richtungslinien müssen mit dem Augenmaß ohne jedes genaues Hilfsmittel angelegt werden), hineinfallen. Die Blutzucker-Mittelwertsdifferenzen fallen mitunter auch ein wenig zu Gunsten des Anticomans aus. Sie halten aber ihrem mittleren Fehler nicht stand, eben weil sie zu gering sind und weil sie in der Fehlerbreite liegen. D. h. die Wirksamkeit des geprüften Mittels ist vollkommen unbewiesen.

Blut-Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (21. 11.—2. 12.)

$B_v = 145$ $\quad v_v = 32.4$

Therapeutische Zeit = T (3. 12.—11. 12.)

$B_t = 146$ $\quad v_t = 6.0$

Nachbeobachtungszeit = N (12. 12.—17. 12.)

$B_n = 135$ $\quad v_n = 13.0$

Die Differenzen:

B_I diff. $= 145 - 146 = -1.0$

B_{II} diff. $= 135 - 146 = -11.0$

Wir sehen hier aus den Differenzen, daß Anticoman auf den Blut-Z. ohne Einfluß blieb. Die Minuswerte sind andererseits aber auch nicht als Verschlechterung zu werten, denn sie liegen unserer Ansicht innerhalb der Fehlerbreite und es könnte vor den betreffenden Zahlen genau so gut ein Plus stehen.

Die Berechnung des mittleren Fehlers ist bei diesen negativen Werten nicht möglich.

An N schließt sich wieder eine kurze Anticomanzeit an, in der der H. Z. wieder steil abfällt und anschließend wieder ansteigt. Wir haben diese Zeit nicht weiter erfaßt, da sie viel zu kurz ist, um etwas Beweisendes aussagen zu können.

Einige Tage später, nachdem der H. Z. wieder Zeit hatte anzusteigen, beginnt die Vorbeobachtungszeit eines neuen Anticomansversuches. Unter genau denselben Bedingungen wie im II. Versuch bei Bierb. müssen wir auch hier die Richtungswinkel als Aushilfe hinzuziehen.

V. Fall. Bierb. A. K. H. täglich 120 gr. Zunächst sollen die berechneten Durchschnittszahlen aufgeführt werden.

Vorbeobachtung = V (22. 12.—29. 12.)

$H_V = 41.5$ $\mu_V = 12.6$

Therapeutische Zeit = T (30. 12.—16. 1.)

8 Tage lang 3×3 Tabletten Anticoman plus 10 Tage lang 4×3 Tabletten Anticoman.

$H_t = 19.0$ $\mu_t = 9.2$

Der erste H. Z.-Wert (30. 12.) wird weggelassen, weil er unsere Forderung nach einer konstanten Linie stört. Drei weitere Werte fallen ebenfalls weg (Diätfehler).

Nachbeobachtung = N (17. 1.—24. 1.)

$H_n = 69.6$ $\mu_n = 22.1$

Die Differenzen:

H_I diff. $= 41.5 - 19.0 = 22.5$

μ_I diff. $= \sqrt{158{,}7 + 85{,}5} = 15.6$

H_{II} diff. $= 69\,6 - 19\,0 = 50\,6$

μ_{II} diff $= \sqrt{488 + 85\,5} = 23.9$

Trotzdem die Betrachtung unserer Kurve einen einwandfreien Anticomanerfolg auf den H. Z. zeigt, halten unsere Differenzzahlen ihrem mittleren Fehler nicht ganz stand. Darum sollen die Winkelmaße mithelfen.

A = Richtung in V bildet den Winkel $= \rho_V = 60^0$

B = Richtung in T bildet den Winkel $= \rho_t = 105^0$

$\rho_t - \rho_V = 105^0 - 60^0 = 45^0$

C = Richtung in N bildet den Winkel $= \rho_n = 10^0$

$\rho_t - \rho_n = 105^0 - 10^0 = 95^0$

Wie in Versuch Bierb. II., so zeigt sich auch hier, daß die Richtung in T deutlich nach unten geht. Aber auch diesmal zeigt sich, daß in N die Kurve steiler aufwärts führt, als sie in V abwärts führt (Toleranzverschlechterung nach Anticoman?).

Der Blut-Z. soll wieder an seinen Differenzen geprüft werden.

Blut-Z.-Berechnung.

Vorbeobachtungszeit = V (22. 12.—29. 12.)

$B_V = 222$ mg%. Da nur eine Bestimmung vorliegt, kann

ein mittlerer Fehler nicht berechnet werden.

Therapeutische Zeit = T (30. 12.—16. 1.)

$B_t = 176$ $\nu_t = 15.4$

Nachbeobachtung = N (17. 1.—24. 1.)

$B_n = 202$ $\nu_n = 22.0$

Die Differenzen:

$$B_I \text{ diff.} = 222 - 176 = 46$$

Da in V die Bildung eines mittleren Fehlers nicht möglich war, können wir auch nicht ν_I diff. bilden. Die Wirkung auf den Blut-Z. ausgedrückt durch die Differenz 46 ist also nicht bewiesen.

$$B_{II} \text{ diff.} = 202 - 176 = 26{,}0$$

$$\nu_{II} \text{ diff.} = \sqrt{238 + 484} = 26{,}8$$

Die Differenz B_{II} diff. hält nicht einmal ihrem einfachen mittleren Fehler stand, sie ist also auch nicht beweisend für eine Anticomanwirkung auf den Blut-Z.

Im nächsten Versuchsabschnitt wird die Diät geändert und statt 120 gr K. H. werden nur 75 gr K. H. pro die gegeben.

VI. Fall. Bierb. A. Der H. Z. steigt dauernd an und bleibt in ständiger Bewegung, bis er durch Anticoman wieder zum Abfallen gezwungen wird.

H. Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (27. 3.—5. 4.)

$H_v = 35{,}2$ $\mu_v = 13{,}7$

Therapeutische Zeit = T (6. 4.—29. 4.)

Vom 6. 4. bis 12. 4. täglich 4×1 Tablette Anticoman.
Vom 13. 4. bis 29. 4. täglich 7×1 Tablette Anticoman.

$H_t = 22{,}1$ $\mu_t = 12{,}6$

In dieser Zeit sind einige Diätfehler an den Osterfesttagen begangen worden, die uns zwingen, die Werte vom 19. bis 21. 4. incl. wegzulassen.

Nachbeobachtung = N (30. 4.—14. 5.)

$H_n = 45{,}5$ $\mu_n = 12{,}5$

Alle drei Werte halten ihrem dreifachen mittleren Fehler nicht stand.

Die Differenzen:

$$H_I \text{ diff.} = H_v - H_t = 13.1$$

$$\mu_I \text{ diff.} = \sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2} = \sqrt{347{,}7} = 18{,}6$$

$$H_{II} \text{ diff.} = H_n - H_t = 23.4$$

$$\mu_{II} \text{ diff.} = \sqrt{\mu_t^2 + \mu_n^2} = \sqrt{314{,}6} = 17.7$$

Bei den Differenzen, die wieder klein sind, weil der steile Anstieg und steile Abfall sich gegenseitig aufheben, wird die Prüfung durch den mittleren Fehler vernichtend. H_I diff. hält nicht einmal seinem einfachen mittleren Fehler stand. Wir holen die Richtung der einzelnen Kurvenabschnitte zu Hilfe.

A = Richtung in V bildet den Winkel = $\rho_v = 55^0$
B = Richtung in T bildet den Winkel = $\rho_t = 115^0$
C = Richtung in N bildet den Winkel = $\rho_n = 65^0$

Die Winkeldifferenzen:

$$\rho_t - \rho_v = 115^0 - 55^0 = 60^0$$
$$\rho_t - \rho_n = 115^0 - 65^0 = 50^0$$

Diese Winkeldifferenzen sprechen für eine Anticomanwirkung auf den H. Z.

Da der Blut-Z. die Schwankung des H. Z. auch hier wieder nicht macht, werden wir bei ihm bei der Differenzrechnung bleiben.

Blut-Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (27. 3.—5. 4.)
$B_v = 212$ $\nu_v = 72.3$
Therapeutische Zeit = T (6. 4.—29. 4.)
$B_t = 197$ $\nu_t = 17.0$
Nachbeobachtung = N (30. 4.—14. 5.)
$B_n = 224$ $\nu = 15.0$

Die Differenzen:

B_I diff. $= B_v - B_t = 15.0$
ν_I diff. $= \sqrt{5233 + 279} = 74{,}3$
B_{II} diff. $= B_n - B_t = 27{,}0$
ν_{II} diff $= \sqrt{279+224} = 22.3$

Die Unsicherheit der Differenzen der Blut-Zucker-Mittelwerte ist auch hier deutlich, wenn man sie an ihrem mittleren Fehler prüft.

Der Patient hat niemals nach Anticomangaben über Störungen geklagt. Es ist dabei allerdings zu beachten, daß es sich, wie wir eingangs betonten, um einen debilen Menschen handelt, der auf etwaige Beschwerden weit stumpfer reagierte, als der geistig normale Mensch.

Wir verfolgten den Appetit des Patienten genauestens. Er blieb stets unverändert gut. Die Besserung ist also nicht auf verminderte K. H.-Zufuhr zurückzuführen.

Es sind auch niemals objektive Zeichen einer Anticoman-Intokation beobachtet worden. Im Urin war Kälte-Aldehyd stets negativ. Auch trat kein Eiweiß auf, als Zeichen einer Nierenschädigung. Das Sediment war stets normal.

Das subjektive Befinden blieb auch in T unverändert.

VII. Fall. Schum. ♀ 71 Jahre alt, seit 2 Jahren Diabetikerin. (Mittelschwerer Diabetes.) Ferner litt Patientin unter einer Spondyl-arthritis deformans.

Nachdem an 6 Tagen Insulin gegeben wurde, wobei H. Z. und Blut-Z. bis auf normale Werte absanken (30 E. Insulin plus 50 gr K. H. pro die), steigt nach Absetzen des Insulins H. Z. und Blut-Z. in steilem Winkel treppenförmig an. Am 21. 10. beginnt 8 Tage nach Absetzen des Insulins die Vorbeobachtungszeit. Wie bisher bekommt die Patientin täglich 50 gr K. H. Die H. Z.-Kurve kommt auch jetzt noch nicht zur Ruhe und steigt weiter in steilem Winkel an, bis am 29. 10. Anticoman gegeben wird (täglich 3×3 Tabletten). Nach einigen kleinen Schwankungen stürzt der H. Z. am 31. 10. in sehr steiler Kurve von seiner größten Höhe = 57.5 gr pro die ab, um am 4. 11. schon vollkommen zu verschwinden und auch bis zum 7. 11. nicht mehr aufzutreten. Leider mußte die Patientin am 8. 11. entlassen werden, ohne daß wir in der Nachbeobachtungszeit das endgültig beweisende Ansteigen des H. Z. hätten beobachten können. Die Art des Kurvenverlaufs sagt uns jetzt schon, daß wir mit Differenzen nicht viel werden beweisen können. Die Rechnung bestätigt unsern Verdacht.

$$H_I \text{ diff.} = H_v - H_t = 6.2$$
$$\mu_I \text{ diff.} = \sqrt{\mu_v{}^2 + \mu_t{}^2} = 12.3$$

Wir greifen also gleich wieder zu den Richtungswinkeln.
A = Richtung in V bildet den Winkel $\rho_v = 35^0$
B = Richtung in T bildet den Winkel $\rho_t = 165^0$
$$\rho_t - \rho_v = 165^0 - 35^0 = 130^0$$

Wir erkennen also auch hier, eine Einwirkung des Anticomans auf den H. Z. Leider fehlt die Richtung in C in der Nachbeobachtung, die den endgültigen Beweis erbringen müßte. Da noch einige Versuche ohne Nachbeobachtungszeit folgen, wollen wir gleich hier feststellen, daß wir keinen dieser Versuche als voll beweisend anerkennen können, wenn auch im Rahmen mit andern Versuchen (= Versuch I—VI) die Anticomanwirkung auch hier wahrscheinlich ist.

Die Schwankungen der B. Z.-Werte sind bis auf einen Wert auch hier viel geringer als beim H. Z. So gering, daß wir uns aus den bekannten Gründen nicht berechtigt fühlen mit Richtungswinkeln zu arbeiten. Wenn auch der letzte Blut-Z.-Wert, der nicht kontrolliert ist, extrem niedrig ist.

Blut-Z.-Berechnung.

$B_v = 282$ $\quad$ $\nu_v = 27.0$
$B_t = 270$ $\quad$ $\nu_t = 50.0$

Die Differenzen:

$$B \text{ diff.} = B_v - B_t = 282 - 270 = 12$$
$$\nu \text{ diff.} = \sqrt{\nu_v{}^2 + \nu_t{}^2} = \sqrt{3269} = 57{,}0$$

Wir sehen also, daß die Differenz 12 keineswegs bewiesen ist; vielmehr erscheint sie uns, wo sie nicht einmal ⅓ ihres einfachen mittleren Fehlers beträgt, rein zufällig.

Wenn wir dagegen die Blut-Z.-Werte derselben Patientin in der Anfangs erwähnten Insulinperiode berechnen, so bekommen wir deutliche Differenzen, die auch ihrem dreifachen mittleren Fehler standhhalten.

Subjektive Besserung ist auch von dieser Patientin auf Anticoman hin nicht beobachtet worden.

Ketonkörper wurden ganz zu Anfang in der Beobachtungszeit ausgeschieden, verschwanden aber schon auf reine Diät hin, lange bevor Anticoman gegeben wurde.

VIII. Fall. Zo. Phill. ♂ 68 Jahre alt. Seit 2 Jahren Diabetiker (Diabetes mell. leichten Grades). Außerdem Ischias, Aortensklerose, Aortenherz, Angina-Pectoris, leichte Hypertonie 150/95 mm Hg.

In der Vorbeobachtungszeit steigen die H. Z.-Ausscheidungen bei 75 gr K. H. langsam an, um in der therapeutischen Zeit ebenso langsam wieder abzusteigen. Sie kommen zwar einer gewissen Konstanz ziemlich nahe, jedoch sind die H. Z.-Werte gemäß der leichten Art des Diabetes so gering, daß ihre Differenzen nur klein werden und deshalb auch ihrem mittleren Fehler nicht standhalten. Eine Nachbeobachtungszeit fehlt leider auch hier.

H. Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (4. 2.—14. 2.)

$H_v = 13{,}3$ $\mu_v = 5{,}2$

Vom 15. 2. bis 17. 2. wurden täglich 3×3 Tabletten Anticoman gegeben. Dann wurde Anticoman am 18. und 19. durch eine Unregelmäßigkeit des Patienten nicht genommen. Erst am 20. nahm der Patient das Mittel wieder. Da wir von dem Tage auch mit einer gewissen Konstanz in der H. Z.-Kurve rechnen können, beginnen wir an diesem Tage unsere therapeutische Zeit = T (20. 2.—28. 2.).

$H_t = 6{,}8$ $\mu_t = 3{,}2$

Die Differenzen:

$H\ diff. = H_v - H_t = 6{,}5$

$\mu\ diff. = \sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2} = 6{,}1$

Wir sehen, daß die Differenz gerade ihrem einfachen mittleren Fehler standhält. Nach dem **anfangs Gesagten,** wenden wir wieder die Winkelmaße an.

A = Richtung in V bildet den Winkel = $\rho_v = 80^0$
B = Richtung in T bildet den Winkel = $\rho_t = 110^0$
Winkeldifferenzen:

$$\rho_t - \rho_v = 110^0 - 80^0 = 30^0$$

Wir sehen, daß der H. Z., wenn auch nicht sehr stark, in T absinkt. Jedenfalls ist aber die aufsteigende Linie A in eine absteigende Linie B umgewandelt worden. Ein geringer Einfluß von Anticoman auf den H. Z. ist nicht zu verkennen.

Der Blut-Z .zeigt dagegen keine Richtungsänderung.

Blut-Z.-Berechnung.
Vorbeobachtungszeit = V (4. 2.—14. 2.)
$B_v = 160$ $\nu_v = 24.0$
Therapeutische Zeit = T (20. 2.—28. 2.)
$B_t = 176$ $\nu_t = 48.0$
Differenz:
B diff: = $B_v - B_t = 160 - 176 = -16$ mg%
Wegen des Minuswertes ist der mittlere Fehler nicht zu berechnen.

Wir erkennen keinen Einfluß von Anticoman auf den Blut-Z.

Acetonkörper wurden nicht beobachtet. Subjektive Besserung wurde von dem Patienten, der nie wesentlich unter seinem Diabetes zu leiden hatte, nicht angegeben.

IX. Fall. Shmell. Sof ♀ 45 Jahre alt. Der Diabetes ist seit einem Jahr bekannt. Pruritus, starker Durst, Abgeschlagenheit. Es handelt sich um einen schweren Diabetes (= Patientin wurde bei K. H.-freier Kost nicht ganz H. Z.-frei und schied außerdem Acetonkörper aus). Wegen der Schwere des Falles, wurde Insulin (40 E.) gegeben. Tägliche K H.-Mengen 25 gr pro die. Hierbei stieg der H. Z. aber noch an; es wurde eine vorübergehende Steigerung des Insulins vorgenommen, um den H. Z. wieder zum Absinken zu zwingen. Am 9. 10. beginnt unsere Vorbeobachtungszeit. Täglich 25 gr K. H. plus 40 E. Insulin.

Vorbeobachtung = V (9. 10.—16. 10.)
$H_v = 26.8$ $\mu_v = 6.1$
Therapeutische Zeit = T (17. 10.—23. 10.)
2×3 Tabletten Anticoman pro die.
$H_t = 4.7$ $\mu_t = 4.3$

Wir haben die beiden ersten Tage von T (17. und 18.10.) in der Berechnung weggelassen, um zu der geforderten Konstanz zu gelangen. Das Verhältnis von H_t zu μ_t ist durch

die Nähe der Null-Linie erklärt.

H. Z.-Differenzen:

$$H\ diff. = H_v - H_t = 26.8 - 4.7 = 22.1$$

$$\mu\ diff. = \sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2} = \sqrt{18.9} = 4.3$$

Wir sehen, daß die Differenz H diff. eben ihrem dreifachen mittleren Fehler standhält. Da nun leider auch in diesem Versuch eine genügend lange Nachbeobachtungszeit fehlt, gerade hier, wo sie bei der gleichzeitigen Insulin-Applikation am notwendigsten war, um eine Toleranzverbesserung durch Insulin und geregelte Diät auszuschließen, so kann auch bei dem günstigen Verhältnis von H diff. zu dem mittleren Fehler nicht von einer bewiesenen Besserung durch Anticoman gesprochen werden. In der zu kurzen Nachbeobachtungszeit (= 5 Tage) steigt der H. Z. nicht an. Die Zeit ist aber zu kurz, um eine Anticomanspätwirkung sicher auszuschließen. Gegen den Anticomanerfolg spricht aber die Tatsache, daß die Patientin 14 Tage vor Beginn unseres Versuches bei der gleichen Kost und bei der gleichen Insulinmenge ohne Anticoman gleich niedere H. Z.-Werte ausschied.

Die Winkeldifferenzen ergeben dieselben Resultate.

A = Richtung in V bildet den Winkel = $\rho_v = 70^0$

B = Richtung in T bildet den Winkel = $\rho_t = 140^0$

$$\rho_t - \rho_v = 140^0 - 70^0 = 70^0$$

Blut-Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (9. 10.—16. 10.)

$B_v = 258$ $\nu_v = 6.0$

Therapeutische Zeit = T (17. 10.—23. 10.)

$B_t = 218$ $\nu_t = 18.0$

Nachbeobachtung = N (24. 10.—28. 10.)

$B_n = 242$ $\nu_n = 32.0$

Da wir bisher niemals eine Wirkung des Anticomans auf den Blut-Z. beweisen konnten, so glauben wir auch hier, selbst bei der Kürze von N, die Blut-Z.-Werte in N mit beurteilen zu dürfen. Zumal der Blut-Z. nach den Anticomantagen ansteigt, um erst im 2. anticomanfernen Wert wieder abzusinken. (Also nicht durch Anticoman untengehalten wurde.)

Blut-Z.-Differenzen.

$$B_I\ diff. = 258 - 218 = 40.0$$

$$\nu_I\ diff. = \sqrt{360} = 18.9$$

$$B_{II}\ diff. = 242 - 218 = 24.0$$

$$\nu_{II}\ diff. = \sqrt{1348} = 36.7$$

Auch hier erkennen wir keine beweisende Wirkung von Anticoman auf den Blut-Z.

Selbst wenn man in B_I diff., das aber nur seinem zweifachen mittleren Fehler standhält, eine solche erkennen wollte, so würde dies durch das schlechte Ergebnis von B_{II} diff. wieder entkräftigt. Da neben dem Anticoman Insulin gegeben wurde, ist eine besonders strenge Beurteilung notwendig.

Acetonkörper sind nur zu Anfang der Beobachtung, vor der Insulinzeit, beobachtet worden.

Die subjektiven Beschwerden schwanden ebenfalls schon unter den ersten Insulininjektionen.

X. Fall. Hornb. Wilh. ♂ 52 Jahre alt, seit 7 Jahren zuckerkrank (mittelschwerer Diabetes). Außerdem Aorten und Coronarsklerose mit leichter Herzinsuffiziens (Myocardschädigung), Anginapectoris, leichte Hypertonie = 160/70 mm Hg. Am 25. 2. beginnt die Vorbeobachtung. Täglich 50 gr K. H.

Vorbeobachtung = V (25. 2.—28. 2.)

$H_v = 34.7$ $\mu_v = 5.1$

Therapeutische Zeit = T (1. 3.—5. 3.)

Tägliche Anticomangabe 4×3 Tabletten.

$H_t = 12.2$ $\mu_t = 7.0$

In T ist der erste Wert (1. 3.) weggeblieben.

H. Z.-Differenzen:

H diff. = 34.7 — 12.2 = 22.5.

μ diff. = $\sqrt{76}$ = 8.7

Wir sehen hier keinen einwandfreien Beweis. H diff. hält nur seinem zweifachen mittleren Fehler stand. Außerdem war in V schon eine deutliche Richtung des H. Z. nach unten zu erkennen. Leider ist es wegen des eigenartigen Kurvenverlaufs (Diätfehler?) in T nicht möglich, die Richtung mit anzuführen. Das Fehlen der Nachbeobachtungszeit kommt hinzu. Wir sehen uns also auch hier vor einem Versuch, den wir weder für noch gegen Anticoman anführen können.

Blut-Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (25. 2.—28. 2.)

$B_v = 226.0$ nur eine Blut-Z.-Bestimmung in V.

Therapeutische Zeit = T (1. 3.—5. 3.)

$B_t = 242$ $v_t = 20.0$

Blut-Z.-Differenzen.

B diff. = $B_v - B_t$ = 226.0 - 242.0 = −16.0

Der mittlere Fehler kann nicht berechnet werden.
Anticoman blieb auf den Blut-Z. ohne Einfluß.

Säurekörper wurden bei dem Patienten, außer an den K. H.-freien Tagen, nicht beobachtet.

Eine Aenderung im Allgemeinbefinden ist dem Patienten, der teilweise schwer unter seiner Anginapectoris zu leiden hatte, nicht aufgefallen.

XI. Fall. Bläs, Jos. ♂ 55 Jahre. Seit einem Jahr ist der Diabetes bekannt. Diabetes mell. leichten Grades (= Patient wird an K. H.-freien Tagen H. Z.-frei, ohne Acetonkörper auszuscheiden). Außer dem Diabetes besteht keine andere Krankheit.

H. Z.-Berechnung (täglich 50 gr K. H.)
Vorbeobachtung = V (4. 10.—10. 10.)
$H_v = 15.92$ $\mu_v = 7.8$
Therapeutische Zeit = T (11. 10.—15. 10.)
3×3 Tabletten Anticoman pro die.
$H_t = 3.1$ $\mu_t = 2.2$
H. Z.-Differenzen:
$H\ diff. = H_v - H_t = 12.8$
$\mu\ diff. = \sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2} = 8.2$

H diff. hält nicht einmal seinem zweifachen mittleren Fehler stand. Ein Anticomanerfolg ist also nicht bewiesen.

Hinzukommt, daß wir bei der Betrachtung des Richtungsverlaufs bemerken, daß schon in V der H. Z. ständig im Absinken ist. Die Therapeutische Beobachtung begann also zu einem völlig ungeeigneten Zeitpunkt. Das Kriterium (hier der H. Z.) strebte schon bei Beginn der Beobachtung zur Besserung hin. Die Betrachtung der Richtungswinkel beweist diese Behauptung.

A = Richtung in V bildet den Winkel = $\rho_v = 104^0$
B = Richtung in T bildet den Winkel = $\rho_t = 108_0$
$\rho_t - \rho_v = 108^0 - 104^0 = 4^0$

Diese geringe Winkeldifferenz von 4° kann wie eingangs erwähnt, wegen der großen Fehlerbreite der Winkelberechnung, nicht beweisend verwertet werden. Das Fehlen der Nachbeobachtungszeit macht den Versuch für eine Beurteilung nach jeder Richtung hin noch unbrauchbarer.

Wie überall, so hilft uns auch hier die Blut-Z.-Berechnung nicht weiter.

Blut-Z.-Berechnung.
Vorbeobachtung = V (4. 10.—10. 10.)
$B_v = 249.0$ $v_v = 5.0$
$B_t = 219.0$ $v_t = 19.0$

Blut-Z.-Differenzen.

Die Differenz B diff. hält nicht einmal ihrem zweifachen mittleren Fehler stand.

Säurekörper wurden nicht ausgeschieden.

Patient klagte zu Anfang seines Klinikaufenthalts etwas über Hautjucken, das bei ihm immer auftrat, wenn der Zucker anstieg. Diese Erscheinung ließ aber schon bei geregelter Diät nach, noch vor der Anticomanzeit.

XII. Fall. Stramm. (W) 60 Jahre alt. Seit 7 Jahren mittelschwerer Diabetes. Außerdem bestanden schwere Adipositas, Corinsuffiziens, bei Kompensation Hypertonie, Cystitis.

H. Z.-Berechnung.

Wir sehen eine in ständiger Bewegung befindliche Kurve vor uns. Sie steigt in der Vorbeobachtungszeit an und fällt in T ab. Die Art des Kurvenverlaufs zeigt, daß die Berechnung der Differenz der therapeutischen Wirksamkeit nicht ausreichend gerecht wird.

H diff. = 1,14 μ diff. = 19,4

Trotz dieser äußerst geringen Differenz zeigt die Betrachtung der Kurvenrichtung eine Wendung zur Besserung in T.

Winkeldifferenz.

A = Richtung in V (1. 5.—14. 5.) bildet den Winkel $= \rho_v = 75^0$
B = Richtung in der therapeutischen Zeit = T (15. 5.—11.6.) bildet den Winkel $= \rho_t = 110^0$

$$\rho_t - \rho_v = 110^0 - 75^0 = 35^0$$

Wir erkennen beim Vergleich der Richtungswinkel, eine, wenn auch geringe, Richtungsänderung zu Gunsten des Anticomans. Die allerdings auch hier nicht beweisend ist, weil die endgültig entscheidende Nachbeobachtung fehlt. Da der Blut-Z. hier in T auch nicht recht zur Ruhe kommt, und es so scheint, als ob auch bei ihm eine Richtungsänderung zu Gunsten des Anticomans zu bemerken sei, so soll auch hier die Betrachtung der Winkeldifferenzen helfen.

A_B = Blut-Z. Richtung in V bildet den Winkel $= \beta_v = 94^0$
B_B = Blut-Z. Richtung in T bildet den Winkel $= \beta_t = 100^0$

$$\beta_t - \beta_v = 100^0 - 94^0 = 6^0$$

Wir glauben nicht, daß man mit einer derartig kleinen Winkeldifferenz eine Wirkung beweisen kann, und wir wollen sie auch hier weder für noch gegen Anticoman verwerten. Die Differenz aus den Blutzucker-Werten ergab ein ähnlich unsicheres Resultat.

B diff. $= B_v - B_t = 7.0$
v diff. $= \sqrt{v_v^2 + v_t^2} = 31.3$

Die Nachbeobachtungszeit fehlt.
Säurekörper wurden nicht beobachtet.
Subjektives Besserungsgefühl war nicht zu verzeichnen.
An T schloß sich gleich eine Insulinperiode an, weil man mit Anticoman keine solche Besserung erzielte, daß man eine Besserung der den Krankheitsverlauf erschwerenden Cystitis erwarten konnte. Auf Insulin fielen H. Z. und Blut-Z. bald bis auf Normalwerte ab.

In den bisherigen Fällen waren die täglich zugeführten K. H.-Mengen, entsprechend unserer Forderung, durch die ganze Zeit des Versuches hindurch gleich geblieben. In allen Fällen war das nicht möglich, weil die Patienten mit den mit den verordneten K. H.-Mengen nicht auskamen. Eine Steigerung der K. H.-Zufuhr wurde mitunter in der Versuchszeit notwendig. Handelt es sich dabei nur um eine einmalige übersichtliche Aenderung, dann sind die Versuche noch zu verwerten.

Je größer die K. H.-Zufuhr, um so weniger Bedeutung hat relativ die H. Z.-Tagesmenge. Je kleiner die K. H.-Zufuhr, um so schwerwiegender wird relativ die Zuckerausscheidung. Man korrigiert die H. Z.-Werte bei solch schwankenden K. H.-Gaben mit einem Quotienten, dessen Zähler vom K.-H.-Mittelwert sämtlicher Versuchstage, und dessen Nenner vom K. H.-Wert des betreffenden Tages gebildet wird. So werden die H. Z.-Tagesmengen an Tagen mit größeren K. H.-Mengen kleiner und an Tagen mit kleineren K. H.-Mengen größer. D. h. die H. Z.-Werte werden ihrer Bedeutung für das Krankheitsbild gemäß eingeordnet.

Ein genau durchgerechnetes Beispiel soll als Erklärung dienen.

XIII. Fall. Schles. ♂ 50 Jahre alt, seit 8 Wochen Durst, starker Hunger; es wurde ein leichter Diabetes mell. festgestellt. Patient schied bei 50 gr K. H. täglich nur wenig H. Z. aus. Auf Bitten des Patienten (Schwerarbeiter) wurden mehr K. H. gegeben, 75 gr pro die. Dabei traten höhere H. Z.-Ausscheidungen auf, die mit Anticoman vollkommen zu beseitigen waren. Nachdem Anticoman einige Zeit gegeben war, bat der Patient erneut um K. H.-Zulage, die mit Rücksicht auf den schweren Beruf des Patienten nicht verweigert werden konnten. Anticoman wurde daraufhin abgesetzt, um die H. Z.-Ausscheidung bei nun 100 gr K. H. erst ohne Anticoman zu beobachten. Der H. Z. stieg weiter an, um dann in erneuten Anticoman-Periode wieder bis auf Null-Werte abzufallen.

In diesem Versuch fehlt die endgültig beweisende Nach-

beobachtung bei gleichen K. H.-Mengen, wenn wir nicht nach oben angeführten Richtlinien eine Umrechnung der H. Z.-Werte, unter Bezugnahme auf die wechselnden K. H.-Mengen, vornehmen.

H. Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (11. 7.—22. 7.)

Datum	tägl. K. H.-Zufuhr	tägl. H.Z. Ausscheidg.	x $\frac{\text{Ges. K H-Zufuhr}}{\text{K.H-Tageszufuhr}}$ =	Korrigierte H.Z.-Werte	H-h	(H-h)¹
11. 7.	75 gr	16.0	x $\frac{83.3}{75\,0}$ =	17.6	6.1	37.21
12. 7.	75 gr	12.0	„	13.2	1.7	2.89
13. 7.	75 gr	17.0	„	18.7	7.2	51.84
14. 7.	75 gr	13.0	„	14.3	2.8	7.84
15. 7.	75 gr	7.0	„	7.7	3.8	14.5
16. 7.	75 gr	6.0	„	6.6	4.9	24.0
17. 7.	75 gr	9.5	„	10.5	1.0	1.0
18. 7.	75 gr	13.5	„	14.9	3.4	11.6
19. 7.	75 gr	6.0	„	6.6	4.9	24.0
20. 7.	75 gr	9.0	„	9.9	1.6	2.6
21. 7.	75 gr	5.0	„	5.5	6.0	36.0
22. 7.	75 gr	11.0	„	12.1	0.6	0.4
				H_V = 137.6 : 12		213.7 : 12 =
				11.5		17.8
						$\mu_V = \sqrt{17.8} = 4.2$

Therapeutische Zeit = T (23. 7.—30. 7.)

Täglich 2×3 Tabletten Anticoman.

23. 7.	75 gr					
24. 7.	75 gr					
25. 7.	75 gr					
26. 7.	75 gr	0.0	x $\frac{83.3}{75\,0}$ =	0.0	0.0	0.0
27. 7.	75 gr	0.0	„	0.0	0.0	0.0
28. 7.	75 gr	0.0	„	0.0	0.0	0.0
29. 7.	75 gr	0.0	„	0.0	0.0	0.0
30. 7.	75 gr	0.0	„	0.0	0.0	0.0
				H_t = 0,0		μ_t = 0,0

Die Werte vom 23.—25. 7. fallen aus, um Konstanz zu erreichen.

Nachbeobachtung = N (1. 8.—5. 8.)

Da der H. Z. gleich ansteigt, brauchen wir keinen Wert zu vernachlässigen.

Datum	tägl. K: H.-Zufuhr	tägl. H.Z. Ausscheidg.	x $\frac{\text{Ges. K.H.-Zufuhr}}{\text{K.H-Tageszufuhr}}$ =	Korrigierte H Z. Werte	H-h	(H-h)¹
1. 8.	100.0 gr	16.0	x $\frac{84.3}{100}$ =	12.8	1.2	1.44
2. 8.	100.0 gr	7.0	„	5.6	6.0	36.0
3. 8.	100.0 gr	15.0	„	12.0	0.4	0.16

4. 8.	100.0 gr	10.5	„	8.4	3.2	10.2
5. 8.	100.0 gr	24.0	„	19.2	7.6	57.8
				H_n = 85.0:5 =		105.6:5 =
				11.6		21.12

$\mu_n = \sqrt{21.12} = 4.5$

2. therapeutische Zeit = T (6. 8.—10. 8.)

3×3 Tabletten Anticoman pro die.

6. 8.	100.0 gr	12.0				
7. 8.	100.0 gr	4.5	$\times \frac{83\,3}{100}$	= 3.6	1.9	3.6
8. 8.	100.0 gr	3.0	„	2.4	0.7	0.5
9. 8.	100.0 gr	0.0	„	0.0	1.7	2.9
10. 8.	100.0 gr	1.0	„	0.8	0.9	0.8
	2500.0 gr. =			H_{tII} = 6,8:4 =		7,8:4 =
KH in 30 Tagen =				1.7		2.0

Durchschnittlich 2500:30 = 83.3 $\mu_{tII} = \sqrt{2.0} = 1.4$

Wie wir sehen, halten die Werte in V und N ungefähr ihrem dreifachen mittleren Fehler stand. Die Werte in T_I und T_{II} wo der H. Z. sich dem Nullwert nähert, sind, wie in früheren Fällen, nicht an ihrem mittleren Fehler zu beurteilen.

H. Z.-Differenzen:

H_I diff. = $H_v - H_{tI}$ = 11.5—0,0 = 11.5

μ_I diff. = $\sqrt{\mu_v^2 + \mu_{tI}^2} = \sqrt{17.7 + 0.0}$ = 4.0

H_{II} diff. = $H_n - H_{tI}$ = 11.6—0.0 = 11.6

μ_{II} diff. = $\sqrt{\mu_n^2 + \mu_{tI}^2} = \sqrt{21.0 + 0.0}$ = 4.5

H_{III} diff. = $H_n - H_{tII}$ = 11.6 — 1.7 = 9.9

μ_{III} diff. = $\sqrt{\mu_n^2 + \mu_{tII}^2} = \sqrt{21.0 + 2{,}0}$ = 4,7

Auch die Differenzen bilden mit Ausnahme von H_{III} diff., an ihrem mittleren Fehler gemessen, genügend gesicherte Werte. Sie halten ihrem dreifachen mittleren Fehler ungefähr Stand. Die Resultate würden bei längerer Versuchsanordnung und bei größeren H. Z.-Werten sicher noch besser geworden sein.

H diff. ist in seinem 2. Teil = T zu kurz, um eine deutliche Differenz zu geben.

Blut-Z.-Berechnung.

Vorbeachtung = V (11. 7.—22. 7.)

Datum	tägl. K.H.-Zufuhr	tägl. H Z. Ausscheidg.	$\times \frac{\text{Ges. K.H.-Zufuhr}}{\text{K.H-Tageszufuhr}} =$	Korrigierte H-h H.Z.-We(te		$(H\text{-}h)^1$
12. 7.	75.0 gr	150 mgr %	$\times \frac{83.3}{75.0}$	= 165.0	12.0	144
19. 7.	75.0 gr	172 mgr %	„	= 189 0	12.0	144
				B_v = 354.0:2 =		288:2 =
				177		144

$v_v = \sqrt{144} = 12$

Therapeutische Zeit = T (23. 7.—30. 7.)

26. 7.	75 gr	196 mgr	%	× $\frac{83.3}{75.0}$	= 196	2.0	4.0
30. 7.	75 gr	200 mgr	%	"	= 200	2.0	4.0
					B_{tI} = 396:2 = 188		8.0:2 = 4.0

$\nu_{tI} = \sqrt{4} = 2.0$

Nachbeobachtung = N (1. 8.—5. 8.)

3. 8.	100 gr	134 mgr	%	× $\frac{83.3}{100}$	= 99	38.5	1482.25
6. 8.	100 gr	176 mgr	%	"	= 176	38.5	1482.25
					B_n = 275:2 = 137.5		2964.50:2 = 1482.25

$\nu_n = \sqrt{1482.25} = 83.5$

Der Wert vom 6. 8. gehört noch zu N, weil er morgens nüchtern vor jeder Aenderung entnommen wurde.

2. Therapeutische Zeit = T (6. 8.—10. 8.)

10. 8. 100 gr 145 mgr % × $\frac{83.0}{100.0}$ = 123 = B_{tII}

In T nur 1 Blut-Z.-Wert bestimmt.

B_I diff. = $B_v - B_{tI}$ = 177 − 188 = − 11
B_{II} diff. = $B_n - B_{tI}$ = 138 − 188 = − 50
B_{III} diff. = $B_n - B_{tII}$ = 123 − 188 = − 65

Bei diesen negativen Werten, kann kein mittlerer Fehler berechnet werden. Wir sehen trotz des eindeutigen Anticomaneinflußes auf den H. Z. keinen Einfluß auf den Blut-Z. In den letzten Anticoman-Tagen (T_{II}) war Aceton zweimal plus Subjektive Besserungsgefühle sind nicht angegeben worden.

XIV. Fall. M a. Math. ♀ 54 Jahre alt, seit 5 Jahren Diabetes mell., mittelschweren Grades. Seit einigen Monaten Angina-pectoris, Hypertonie 180/85.

Hier wurden am 2. 1. die K. H. auf dringenden Wunsch der Patientin von 25 gr auf 50 gr pro die gesteigert. Die Berechnung erfolgt genau wie in Fall XIII (Schles.).

Vorbeobachtung = V (9. 12.—19. 12.)
Korrig. H_v = 40.6 μ_v = 11.2
Therapeutische Zeit = T (20. 12.—7. 1.)

3×3 Tabletten Anticoman pro die.

Am 2. 1. Steigerung der K. H. von 25 auf 30 gr pro die.

Korrig. H_t = 3,8 μ_t = 6,6

Die 3 ersten Werte von T sind aus den bekannten Gründen weggelassen.

Nachbeobachtung = N (8. 1.—20. 1.)
Korrig. H_n = 14.9 μ_n = 5.0

Die 4 ersten Werte von N sind weggelassen.

H. Z.-Differenzen:

H_I diff. = 40,6 − 3.8 = 36,8

μ_I diff. = $\sqrt{173.0}$ = 13.0

H_{II} diff. = 14.9 − 3.8 = 11.1

μ_{II} diff. = $\sqrt{69.0}$ = 8.2

H_I diff. bildet eine deutliche Differenz, die auch ihrem dreifachen mittleren Fehler ungefähr standhält. H_{II} diff. dagegen läßt uns vollkommen im Stich. Eine ganz geringe Differenz trotzdem in allen Zeiten, auch in der Nachbeobachtung, eine genügend konstante Linie vorhanden war, hält nicht einmal ihrem zweifachen mittleren Fehler stand. Wir haben also keinen Beweis dafür, daß nicht H_I diff. auch wenigstens zum Teil auf Grund einer allgemeinen Toleranzbesserung so günstig gestaltet wurde. Unser Verdacht wird bei der Betrachtung der Kurve bestärkt, weil der Patient in N trotz der doppelten K. H.-Menge nur gerade soviel H. Z. ausscheidet wie in V.

Die Toleranzbesserung auf Grund einer geregelten Diät ist von der Anticomanwirkung nicht zu trennen.

Blut-Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (9. 12.—19. 12.)

Korrig. B_v = 386.5 ν_v = 19.5

Therapeutische Zeit = T (20. 12.—7. 1.)

Korrig. B_t = 289.0 ν_t = 140.0

Das deutliche Absinken des Blut-Z. in T bedingt eine so große Differenz, daß B_t seinem zweifachen mittleren Fehler nur eben standhält.

Nachbeobachtung = N (8. 1.—20. 1.)

Korrig. B_n = 173.0 ν_n = 19.1

Blut-Z.-Differenzen.

B_I diff. = $B_v - B_t$ = 386.5 − 289.0 = 97.0

ν_I diff. = $\sqrt{\nu_v^2 + \nu_t^2}$ = 142.6

B_{II} diff. = $B_n - B_t$ = 173 − 289 = − 116.

B diff. bildet eine deutliche und große Differenz, die aber aus eben erwähnten Gründen (B) ihrem mittleren Fehler nicht standhält.

Arbeiten wir hier mit Richtungswinkeln, dann bekommen wir günstigere Resultate für Anticoman. (Die Richtung muß natürlich in einer Kurve angelegt werden, in der die korrigierten Blut-Z.-Werte eingezeichnet sind.

A_B = Richtung des Blut-Z. in V bildet den Winkel = β_v Korrig. [= 60°

B_B = Richtung des Blut-Z. in T bildet den Winkel = β_t Korrig. [= 150°

C_B = Richtung des Blut-Z. in N bildet den Winkel = β_n Korrig. [= 75°

Winkeldifferenzen:

β_t Korrig. $-$ β_v Korrig. $= 150^0 - 60^0 = 90^0$

β_t Korrig. $-$ β_n Korrig. $= 150^0 - 75^0 = 75^0$

Die Winkeldifferenzen sprechen für einen Anticomanerfolg auch auf den Blut-Z. Die Richtigkeit der beiden niederen Blut-Z.-Werte in T, die allein das günstige Resultat bedingen, kann jetzt nicht mehr nachgeprüft werden. Beim H. Z. beobachteten wir eine Toleranzbesserung allein auf Grund einer geregelten Diät. Berücksichtigen wir das, so wird der Anticomanerfolg auf den Blut-Z. auch zweifelhaft.

In V und im Anfang von T war Aceton vorhanden, um dann in T zu verschwinden. Es trat auch in N nicht mehr auf.

In diesem Falle mußte Anticoman abgesetzt werden, weil schwere Durchfälle auftraten. (Aber erst nach der Toleranzbesserung, die also nicht auf verminderte Resorption von K. H. zurückzuführen ist.) Die Durchfälle verschwanden gleich nach dem Absetzen des Anticomans.

XV. Fall. Wei. Hel. ♀ 53 Jahre alt, seit 2 Jahren Diabetes mell. mittelschweren Grades. Die Patientin kommt wegen einer Lues III. in Behandlung.

Vorbeobachtung = V (13. 11.—22. 11.)

Tägliche K. H.-Menge = 50 gr.

Korrig. $H_v = 42.1$ $\mu_v = 3.6$

Therapeutische Zeit = T (23. 11.—7. 12.)

3×3 Tabletten Anticoman pro die.

Korrig. $H_t = 24.8$ $\mu_t = 8.3$

In T bleiben die ersten 4 Werte aus de nbekannten Gründen weg. In der Mitte von T erkennen wir eine deutliche H. Z.-Zacke, deren Ursache uns unbekannt ist. Wir dürfen sie also nicht vernachlässigen.

Nachbeobachtung = N (8. 12.—14. 12.)

Am 12. 12. werden statt 50 gr K. H. täglich nur noch 25 gr K. H. gegeben.

Korrig. $H_n = 41.5$ $\mu_n = 9.7$

Die 3 ersten Werte von N bleiben aus den bekannten Gründen weg.

2. Therapeutische Zeit = T (15. 12.—24. 12.)

Täglich 25 gr K. H., 3×3 Tabletten Anticoman pro die.

Korrig. $H_{tII} = 4.9$ $\mu_{tII} = 6.0$

H. Z.-Differenzen:

H_I diff. $= H_v - H_t = 17.3$

μ_I diff. $\sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2} = 9.0$

H_{II} diff. $= H_n - H_t = 17.1$ $\quad H_{III}$ diff. $= H_n - H_{tII} = 37.0$

μ_{II} diff. $= \sqrt{\mu_{n^2} + \mu_{tI}^2} = 10.4$ $\quad \mu_{III}$ diff. $= \sqrt{\mu_{n^2} + \mu_{tII}^2} = 11.4$

H_I diff. und H_{II} diff. halten nicht einmal ihrem zweifachen mittleren Fehler stand. Die eben schon erwähnte H. Z.-Zacke in T_I hat unserm Versuch unbrauchbar gemacht. H_{III} diff., das mit T_I nichts mehr zu tun hat, zeigt eine deutliche und beweisende Differenz.

Blut-Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (13. 11.—22. 11.)

Korrig. $B_v = 198$ $\quad \nu_v = 23.0$

Therapeutische Zeit = T (23. 11.—7. 12.)

Korrig. $B_{tI} = 189$ $\quad \nu_{tI} = 0\,2$

Nachbeobachtung = N (8. 12.—14. 12.)

Korrig. $B_n = 353.0$

In N nur eine Blut-Z.-Bestimmung.

2. Therapeutische Zeit = T (15. 12.—24. 12.)

Korrig. $B_{tII} = 302$ $\quad \nu_{tII} = 6.5$

Blut-Z.-Differenzen.

B_I diff. $= B_v - B_t = 198 - 189 = 9.0$

ν_I diff. $= \sqrt{\nu_v^2 + \nu_{tI}^2} = 23.0$

B_{II} diff. $= 353 - 189 = 164.0$

Da in N nur 1 Blut-Z.-Wert vorhanden ist, ist eine Kontrolle durch den mittleren Fehler nicht möglich.

B_{III} diff. $= B_n - B_{tII} = 353 - 303 = 50.0$

Auch hier ist aus demselben Grunde kein mittlerer Fehler zu berechnen.

Unter dem Vorbehalt, daß ein evtl. Diätfehler auch den Blut-Z. ungünstig beeinflußt haben könnte, können wir auch hier keine bewiesene Anticomanwirkung feststellen.

Aceton war nur ganz zu Anfang in der K. H.-freien Zeit vorhanden. Aenderungen im Allgemeinbefinden wurden nicht beobachtet.

XVI. Fall. Schnell. Aug. ♂ 52 Jahre alt, seit 8 Jahren mittelschwerer Diabetes mell. Der Patient kommt zur

Einstellung. Die K. H. werden hier zweimal gewechselt. Sie steigen am 10. 10. von 25 gr auf 30 gr pro die und am 11. 10. von 30 gr auf 40 gr pro die, um dann gleichzubleiben. Es handelt sich dabei um einen so kurzen Versuch, daß wir keine beweisenden Differenzen erwarten können.

Vorbeobachtung = V (7. 9.—10. 9.)
Korrig. H_v = 5.57 μ_v = 3.8
Therapeutische Zeit = T (11. 9.—16. 9.)
Korrig. H_t = 2.7 μ_t = 3.8

H. Z.-Differenzen.

H diff. = $H_v - H_t$ = 5.57 − 2.7 = 2 87
μ diff. = $\sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2}$ = 5.36

Hier gilt im Wesentlichen das Gleiche, was in Fall Bierb. I gesagt wurde.

Blut-Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (7. 9.—10. 9.)
Korrig. B_v = 294 v_v = 23.5
Therapeutische Zeit = T (11. 9.—16. 9.)
Korrig. B_t = 190

In T nur 1 Blut-Z.-Wert bestimmt.

Blut-Z.-Differenzen.

B diff. = $B_v - B_t$ = 294 — 190 = 104

Eine große Differenz, leider ist keine Kritik am mittleren Fehler möglich.

Aceton war nie vorhanden.
Das Allgemeinbefinden blieb unverändert.

Zusammenfassung der Ergebnisse mit Anticoman.

Es wurden insgesamt 16 verschiedene Versuche durchgeführt.

H. Z. senkende Wirkung des Anticomans.

In 6 Versuchen wurde ein eindeutiger Anticomanerfolg auf den H. Z. nachgewiesen. (Versuch I; II; IV; V; VI; XIII;). Es handelte sich dabei um 2 Fälle von leichtem, 1 Fall von mittelschwerem und 3 Fälle von mittelschwerem bis schwerem Diabetes. Die obigen 6 Versuche beweisen, daß Anticoman einen Einfluß auf die H. Z.-Ausscheidung hat. Wenn wir diese Tatsache berücksichtigen, so haben wir das Recht, die günstigen Resultate von 4 weiteren Versuchen ebenfalls auf die Einwirkung des Anticomans zurückzuführen,

trotzdem in diesen Versuchen die Nachbeobachtung fehlt (Versuch VII; VIII; XII;), bzw. H_I diff. im Gegensatz zu H_{II} diff. seinem mittleren Fehler nicht standhält. (Ursache der großen Streuung ist ein Diätfehler? in V). Es handelt sich dabei um 3 Fälle von mittelschwerem und 1 Fall von leichtem Diabetes mell.

Die restlichen Versuche aber (Vers. III; X; XI; XIV; XVI;) lassen keine eindeutigen H. Z.-Mittelwertsdifferenzen bzw. Winkeldifferenzen erkennen. Bei ihnen ist der Anticomanerfolg nicht bewiesen. In Versuch IX; wurde neben Anticoman Insulin gegeben. Es bedarf deshalb besonders strenger Beurteilung. Da die Nachbeobachtung fehlt, die eine Toleranzbesserung durch Insulin ausschließen müßte, kann seine günstige Differenz nicht, wie bei anderen Versuchen, als durch Anticoman bedingt gewertet werden. Bei diesen letzten Versuchen handelt es sich um 1 Fall von schwerem, einem Fall von mittelschwerem bis schwerem und 1 Fall von leichtem Diabetes mell.

Einfluß des Anticomans auf den Blut-Z.

In keinem der 16 Versuche konnten wir einen eindeutigen Einfluß des Anticomans auf den Blut-Z. nachweisen.

Das subjektive Befinden der Zuckerkranken wurde, wenn die Patienten überhaupt unter ihrem Diabetes zu leiden hatten, schon in der Vorbeobachtung durch die geregelte Diät allein gebessert. Ebenso verhielten sich die Säurekörper.

Besprechung der Literatur über Synthalin.

Ein Mittel, von dem man sich viel versprochen hat, ist das von Frank entdeckte Guanidinderivat-Synthalin bzw. Synthalin B. Eine größere Menge von Literaturbeiträgen, die bei weitem nicht alle übereinstimmende Resultate bringe, zeigt uns schon, daß es bei der Anwendung des Synthalins großer Vorsicht bedarf, will man nicht schaden statt nützen.

Ueber seinen Wirkungsmechanismus besteht durchaus keine einheitliche Anschauung. Viele Auffassungen gehen dahin, daß durch Synthalin ein Reiz auf den nerv. Vagus ausgeübt wird, durch den das Pankreas zu vermehrter Produktion von Insulin angeregt wird. Bertram 1; Zunz, la Barre 31; Staub und Jesler 46; Macleod 53;. Diese Autoren kommen notwendigerweise zu einer Ablehnung des Synthalins. Denn ein ohnehin schon krankes Organ, wie hier das Pankreas, durch sicherlich gänzlich unphysiologische Reize gewaltsam zu Hergabe seiner letzten Kräfte zu zwingen, widerspricht der Einstellung

unserer heutigen Medizin. Ein krankes Organ wird, wenn eben möglich, ruhig gestellt und geschont. Die Behandlung des Diabetes mit Diät und Insulin bezweckt nichts Anderes, das Synthalin würde das Gegenteil erreichen. Die oben angeführte Theorie über den Wirkungsmechanismus soll durch folgende Versuche bewiesen werden:

Gaben von Atropin heben die Blut-Z. senkende Wirkung auf. (=Vaguslähmung.) Bertram 1; 22;

Synthalin soll nur wirken, wenn noch ein Rest Pankreas erhalten ist, nicht beim Total-pankreasextirpierten Hund 45; (Kalle, Elaisse, Tiber).

Die Beobachtung, daß zwischen Synthalin und Insulin eine gewisse Gleichhheit hinsichtlich ihrer Wirksamkeit besteht (Glykogenanbau in den Geweben) wäre durch obige Annahme von der Vaugreizung vielleicht zu erklären (Arnd, Müller, Schemann 16.)

Dahin gehört auch die Annahme, daß Synthalin die Gewebe befähige, dem Blute Zucker zu entreißen. (Frank, Nothmann u. Wagner 17;) und vielleicht auch die Beobachtung Karr's, Schumann's und Pethy's 37; daß Synthalin den Grund-Umsatz steigere, weil es eine vermehrte K. H. Verbrennung zur Folge habe. Unserer Ansicht wäre es nicht ausgeschlossen, daß die Giftwirkung des Guanidins als solche schon eine G. U. Erhöhung bedinge.

Entgegen der Auffassung, daß Synthalin ähnlich wie Insulin wirke, stellten Kauffmann u. Varileo fest, daß Synthalin die Zelloxydationen nicht fördere 59;.

Andere Auffassungen über den Wirkungsmechanismus des Synthalins gehen dahin, daß man eine Abdichtung der Nieren annimmt, die eine Ausscheidung des Zuckers verhindere. Dieser Ansicht stellen Hirsch, Kauffmann und Trosien 19; die Beobachtung entgegen, daß der Blutzucker bei Synthalingaben normal bleibe.

Staub und Küng 20; 21; glauben die Blut-Z. senkende Wirkung des Synthalins auf eine Oxydationshemmung zurückführen zu können, was sie aus einer vermehrten Laetacidurie bei Synthalingaben schließen wollen. Hirsch, Kauffmann, Wagner 23; bemerken dagegen, daß es nur bei hohen toxischen Dosen zu vermehrter Lactacidurie komme, nicht dagegen bei kleinen, aber therapeutisch noch wirksamen Dosen.

Rubino, Varela, Collazo stellen fest, daß Synthalin nicht

zu einer Vermehrung des Leberglykogens führe, auch nicht, wenn gleichzeitig Glukose zugeführt wurde; sie stellen im Gegenteil eine Verminderung des vor dem Versuch vorhandenen Glykogens fest. Kleine Mengen Synthalins sollen dagegen günstig auf die Glykogenablagerung einwirken. Sie behaupten, daß Insulin durch anaerobiotische Prozesse eine Vermehrung des Gluthations, Synthalin dagegen durch oxydative Prozesse eine Verminderung des Gluthations bewirke.

Zuns und Chahowitsch 56; 57; beschrieben noch Synthalingaben eine anfängliche Blut-Z.-Steigerung, sie soll durch Adrnalin bewirkt werden, weil sie bei Nebennierenlosen Hunden nicht auftritt.

Wir ersehen aus den vorhergehenden Darstellungen, daß Synthalin offenbar einen Einfluß auf den K. H.-Stoffwechsel hat. Wie verhalten sich nun H. Z. Blutzucker, Acetonkörper, Gewicht und die anderen Kriterien eines Behandlungserfolges beim Diabetiker während der Behandlung mit Synthalin.

Viele Autoren (Abraham 2:, Grahsheim und Petow 17:, Frank, Nothmann, Wagner 17; 42:, Bertram 28:, La Barre, Lean, Destrée 30:, Steinitz 33:, Rallé, Elaine, Guion 41:, Langer 44:, Epler:, Hirsch-Kauffmann 51:, 58:, Eismayr 60:, Campbell 62;) berichten von einer H-Z. und Blut-Zucker senkenden Wirkung des Guanidinderivates, ebenso sollen auch Acetonkörper schwinden. Im Tierversuch kam man zu ähnlichen Resultaten, sowohl beim phloricin-diabetischen (Oestreicher 14;) wie beim pankreasdiabetischen Hund, (Frank-Nothmann-Wagner 17;). Auch an pankreasgesunden Tieren wurden unter Synthalin Blut-Zuckersenkungen festgestellt, vielfach erst, nach vorübergehendem Blutzucker-Anstieg. (Arndt-Müller-Scheman 16; Frank-Nothmann-Wagner 24; Varela-Collazo-Rubino 40; Hirsch-Kauffmann 51;). Sogar bei Komplikationen durch chirurg. Erkrankungen (Niessel und Wiesen 13;), bei Infektionskrankheiten wie Tuberkulose (Abraham 2;), Parotitis epidimica, Otitiden (Hirsch-Kauffmann, Heimann Trosien 19;) soll Synthalin gute Dienste geleistet haben.

Niessel und Wiesen 13; beschreiben einen Fall von Insulin resistenz, der auf Synthalin gut ansprach.

In andern Beiträgen betonen teilweise dieselben Autoren, daß aber nur bei leichten und mittelschweren Diabetesfällen Synthalin mit Erfolg angewandt werden kann, besonders also beim sogenannten Altersdiabetes (arteriosklerotische Form) (Peiser 4; Strauß 5; Hirsch-Kauffmann 8; Frank 50;).

Bertram 28; und Castex-Schteingard machen weitere Einschränkungen. Sie beobachten, daß Synthalin lediglich den H. Z. günstig beeinflußte, während der Blut-Zucker unverändert hoch blieb.

Jacobi und Brüll 3; kommen bezgl. der Kriterien der Stoffwechsellage zu günstigen Resultaten, stellen aber die Frage, ob der nicht ausgeschiedene Zucker wirklich dem Organismus zu Gute komme.

Priesel und Wagner konnten bei leichten und mittelschweren Formen des kindl. Diabetes gar keinen Einfluß des Synthalins bemerken.

Peiser und Thill (2 Mittlg.) beobachteten bei schweren Diabetesfällen eine Toleranzverschlechterung nach Synthalingebrauch. Bertram 1; 22; warnt aus derselben Erkenntnis sogar vor Anwendung des Medikaments bei leichten und mittelschweren Fällen, weil auch da die Toleranz gegen Ende der „Synthalinkur" schlechter sei, als zu Anfang.

Guanidin ist zumindest in höheren Dosen giftig, demnach werden einer Reihe von Schädigungen, meist Leberschädigungen 26; Ochiai, Kunitaro 52; 55; Thomson 60; 61, Campbell 62; und Nierenschäden (Karr, Belk, Petty 43; Staub und Jezler 46; Ochiai, Kunitaro 52; 55;) beschrieben. Frank, Nothmann und Wagner 17; Varela, Collazo und Rubino 40; beobachteten bei höheren Synthalindosen im Tierversuch Krämpfe. Bertram 1; führt an, daß der primäre Blut-Z.-Anstieg nach Synthalin zu einer Glykogenausschwemmung aus der Leber und damit zu einer Leberschädigung führe. Derselbe Verfasser glaubt auch einen Fall von akuter gelber Leberatrophie auf Synthalin zurückführen zu können. Adler 6; führt die nach Synthalin häufig auftretenden Magen-Darmstörungen auf eine Leberschädigung zurück. Er fand in solchen Fällen im Urin Urobilinogen K. +.

Staub und Küng 20; 21; schließen aus der baktericiden Eigenschaft, daß Synthalin ein Zellgift sei und warnen deshalb vor Anwendung des Mittels. Gessner 47; kam zu der Feststellung, daß Synthalin B, gemessen an der letalen Dosis, giftiger sei, als Synthalin.

Abgesehen von obigen schweren Schäden, kommt es in zahlreichen Fällen zu mehr oder weniger leichten Störungen des Allgemeinbefindens bei den betreffenden Patienten.

Strauhs 5; Hirsch-Kauffmann, Trosien 19; 51; Castex und Schteingard 32; Kleeberg 49; Frank 50; beschreiben Verdauungsstörungen, Appetitlosigkeit, Leibschmerzen und Er-

brechen nach Synthalingebrauch. Gegen diese lästigen Nebenwirkungen werden in einzelnen Fällen gleich Antidota angeführt, z. B. Calc. carbon. Abraham 2; Decholin = dehydrocholsaures Natrium Adler 6; Cholaktol, Hirsch-Kauffmann-Trossion 8; (Thill 11; behauptet allerdings keine Erfolge mit Cholaktol gesehen zu haben), Acid, hydrochlor dilut. Epler 48; auch sollen genügend große K. H.-Gaben die unangenehmen Nebenwirkungen verhindern. Hirsch-Kauffmann 51; und endlich soll Pankreasfütterung der Toxität des Synthalins entgegenwirken. Grahsheim und Petrow 7; Dische und Goldhammer 63;

Zwei Arbeiten sollen besonders hervorgehoben werden. Thill 11; Graefe 64; fordern eine genügend lange Vorbeobachtung der Stoffwechsellage, bevor das zu untersuchende Medikament verabreicht wird. Dieser Forderung kommt u. a. eine große Bedeutung zu, denn kommt ein Diabetiker in ärztl. womöglich gar stationäre Behandlung, dann wird zunächst seine Diät genau festgesetzt und zumeist von ihm auch eingehalten. Gibt man nun gleich in den ersten Tagen der geregelten Diät das zu prüfende Medikament, dann ist die nun eintretende Stoffwechselbesserung = Verminderung der H. Z.-Ausscheidung Absinken des Blut-Z., Wegbleiben der Ketonkörper, steigendes Wohlbefinden usw. zumindest nicht allein dem betreffenden Medikament zuzuschreiben, sondern zunächst dem vorherrschend günstigen Einfluß der geregelten Diät. Der Einfluß des betreffenden Medikamentes, wenn überhaupt von einem solchen gesprochen werden kann, ist nicht mehr zu erkennen.

Zum Schluß der kurzen Uebersicht über die Synthalin-Literatur soll noch eine Beobachtung Peisers 4; erwähnt werden. Peiser bemerkte, daß Synthalin noch 1—2 Tage, nachdem es schon abgesetzt wurde, die H. Z.-Werte unten hält.

Zusammenfassung.

Aus den vielen Literaturbeiträgen geht hervor, daß Synthalin einen Einfluß auf den K. H.-Stoffwechsel haben muß. Die Ansichten über den Wirkungsmechanismus des Synthalins gehen auseinander. Die meisten Autoren glauben an eine durch Vagusreizung bedingte Insulinproduktion.

Die H. Z. senkende Wirkung des Synthalins in leichten und mittelschweren Diabetesfällen ist unbestritten. Seine Wirsamkeit auf den Blut-Z. und bei schweren Diabetesfällen auch auf den H. Z. wird nicht allgemein anerkannt.

In einem Beitrag wird auf die Synthalinspätwirkung hingewiesen. (= H. Z. bleibt noch einige Tage unten, nachdem Synthalin schon abgesetzt ist.)

Fast alle Autoren berichten von unangenehmen Nebenwirkungen des Synthalins. Teilweise werden sogar ernste Schädigungen auf das Mittel zurückgeführt.

Es werden Fälle beschrieben in denen die K. H. Toleranz nach Absetzen des Synthalins schlechter war, als sie vor der Synthalinperiode gewesen.

Die Auffassung über den Wirkungsmechanismus und die schädlichen Nebenwirkungen veranlassen einen Teil der Autoren vor der Anwendung des Synthalins zu warnen.

Prüfung des Synthalins.

Es folgen nun 3 Versuche mit Synthalin, das mit Anticoman in seiner Zusammensetzung und Wirkungsweise große Uebereinstimmung zeigt.

I. Fall. Bierb. A.

Klinische Angaben über Bierb. siehe bei den Anticomanversuchen. Die Berechnung ist die gleiche wie bisher. Tägliche K. H.-Mengen = 75 gr.

H. Z.-Berechnungen.

Vorbeobachtung = V (4. 3.—11. 3.)

$H_v = 33.4$ $\mu_v = 5.7$

Therapeutische Zeit = T (12. 3.—24. 3.)

Am 12. und 24. 3. 15 mgr Synthalin, an den andern Tagen je 30 mgr Synthalin. Jeden 4. Tag wurde Synthalin ausgesetzt.

$H_t = 10.0$ $\mu_t = 6\,0$

Die ersten 4 Werte (12.—15. 3.) bleiben aus den bekannten Gründen weg, zumal am 15. 3. ein sicherer Diätfehler eine größere H. Z.-Zacke verursacht.

Nachbeobachtung = N (25. 3.—5. 4.)

Die ersten beiden Werte bleiben aus den bekannten Gründen weg. (25. und 26. 3.)

$H_n = 35\,3$ $\mu_n = 13\,8$

H. Z.-Differenzen.

H_I diff. $= H_v - H_t = 33.4 - 10.0 = 23.4$

μ_I diff. $= \sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2} = \sqrt{68} = 8.2$

H_{II} diff. $= H_n - H_t = 35\,3 - 10.0 = 25.3$

μ_{II} diff. $= \sqrt{\mu_n^2 + \mu_t^2} = \sqrt{227} = 25.0$

Während H_I diff. noch einigermaßen an seinen dreifachen mittleren Fehler heranreicht, erreicht H_{II} diff. gerade seinen einfachen mittleren Fehler. Wir haben wieder eine Kurve vor uns, die eine deutliche Synthalinwirkung erkennen läßt, aber in dauernder Bewegung ist. Auch die vorgenommenen Korrekturen helfen uns nicht, eine genügend große Konstanz zu erlangen. (Vergl. H_n u. μ_n). Zur Aushilfe ziehen wir deshalb die Kurvenrichtung herbei.

A = Richtung in V bildet den Winkel $= 55^0 = \rho_v$
B = Richtung in T bildet den Winkel $= 115^0 = \rho_t$
C = Richtung in N bildet den Winkel $= 55^0 = \rho_n$

Winkeldifferenzen:

$$\rho_t - \rho_v = 115^0 - 55^0 = 60^0.$$
$$\rho_t - \rho_n = 115^0 - 55^0 = 60^0$$

Es zeigt sich also ein deutliches Absinken des H. Z. in T und ein einwandfreies Ansteigen in N. Der günstige Einfluß des Synthalins auf die H. Z.-Ausscheidung bei diesem Patienten, ist erwiesen.

Blut-Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (4. 3.—11. 3.)
$B_v = 211$ $\quad$ $v_v = 23.6$
Der Blut-Z.-Wert vom 12. 3. wurde noch zu V gezählt.
Therapeutische Zeit = T (12. 3.—24. 3.)
$B_t = 181$ $\quad$ $v_t = 20.1$
Nachbeobachtung = N (25. 3.—5. 4.)
$B_n = 216$ $\quad$ $v_n = 80.5$

H. Z.-Differenzen.

B_I diff. $= B_v - B_t = 211 - 181 = 30$
v_I diff. $= \sqrt{v_v^2 + v_t^2} = \sqrt{963} = 31$
B_{II} diff. $= B_n - B_t = 216 - 181 = 35$
v_{II} diff. $= \sqrt{v_n^2 + v_t^2} = \sqrt{6899} = 82.9$

Es sind zwar positive Differenzen da, aber sie halten nicht einmal ihrem einfachen mittleren Fehler stand und sind deshalb nicht beweisend. Das besonders ungünstige Verhältnis von B_{II} diff. zu v_{II} diff. ist durch einen abnorm hohen einzelnen Blut-Z.-Wert zu erklären, den wir, da wir seine Ursache nicht kennen, nicht vernachlässigen dürfen.

Säurekörper wurden zur Zeit des Versuches nicht beobachtet. Ueber die subjektiven Angaben betreffs des All-

gemeinbefindens gilt das am Schluß der Anticomanbeobachtung Gesagte.

II. Fall. Bierb. A. (Klinische Angaben s. früher.)

Zwischen Fall I. und Fall II. liegt ein Zwischenraum von etwa einem Monat. In der Zwischenzeit wurde ein Anticomanversuch durchgeführt.

Tägliche K. H.-Mengen = 75 gr.

H. Z.-Berechnungen.

Vorbeobachtung = V (30. 4.—14. 5.)

$H_v = 45.5$ $\mu_v = 12.4$

Therapeutische Zeit = T (15. 5.—1. 6.)

Am 15. 5. = 15 mgr Synthalin, an den folgenden Tagen je 30 mgr Synthalin, an jedem 4. Tag wurde Synthalin ausgesetzt.

$H_t = 9.6$ $\mu_t = 8.4$

Die ersten 5 Werte sind aus den bekannten Gründen weggelassen.

Nachbeobachtung = N (2. 6.—20. 6.)

Da der H. Z. nach Absetzen des Synthalins schnell ansteigt, brauchen die ersten Werte von N nicht vernachlässigt zu werden.

$H_n = 27.4$ $\mu_n = 11.2$

Der H. Z. steigt in N in sehr unregelmäßiger Kurve an, so erklärt sich die große Streuung (s. Verhältnis von H_n zu μ_n)

H. Z.-Differenzen.

H_I diff. $= H_v - H_t = 45.5 - 9.6 = 35.9$

μ_I diff. $= \sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2} = \sqrt{163} = 12{,}7$

H_{II} diff. $= H_n - H_t = 27.4 - 9.6 = 17.8$

μ_{II} diff. $= \sqrt{\mu_n^2 + \mu_t^2} = \sqrt{135} = 11.5$

H_I diff. hält seinem dreifachen mittleren Fehler ungefähr stand (auch in V ist durch stärkere H. Z.-Schwankungen größere Streuung hervorgerufen). Nach den vorherigen Ausführungen über den Anstieg in N wundert uns das Verhältnis von H_{II} diff. zu μ_{II} diff. nicht. Wir brauchen auch die Richtungswinkel zum endgültigen Beweis.

A = Richtung in V bildet den Winkel $= \rho_v = 65^0$

B = Richtung in T bildet den Winkel $= \rho_t = 125^0$

C = Richtung in N bildet den Winkel $= \rho_n = 75^0$

Winkeldifferenzen:

$$\rho_t - \rho_v = 125^0 - 65^0 = 60^0$$
$$\rho_t - \rho_n = 125^0 - 75^0 = 50^0$$

So zeigt sich auch hier ein einwandfreier Synthalin-Erfolg.

Blut-Z.-Berechnung.

Der Blut-Z. zeigt im Wesentlichen eine gerade Verlaufsrichtung mit nur ganz geringer Richtungsänderung.

Vorbeobachtung = V (30. 4.—14. 5.)
$B_v = 22.4$ $\nu_v = 15$
Therapeutische Zeit = T (15. 5.—1. 6.)
$B_t = 181$ $\nu_t = 13$
Nachbeobachtung = N (2. 6.—20. 6.)
$B_n = 198$ $\nu_n = 11.4$

Blut-Z.-Differenzen.

$$B_I \text{ diff.} = B_v - B_t = 224 - 181 = 43$$
$$\nu_I \text{ diff.} = \sqrt{\nu_v^2 + \nu_t^2} = \sqrt{395} = 20$$
$$B_{II} \text{ diff.} = B_n - B_t = 198 - 181 = 17$$
$$\nu_{II} \text{ diff.} = \sqrt{\nu_n^2 + \nu_t^2} = \sqrt{301} = 17.3$$

Wir sehen, daß B_I diff. seinem zweifachen mittleren Fehler standhält. D. h. das Resultat ist nicht so unsicher, daß man es vernachlässigen dürfe. B_{II} diff. hält nicht einmal seinem einfachen mittleren Fehler stand. Wir wollen versuchen mit Hilfe der Richtungswinkel weitere Klarheit zu schaffen.

A_B = Richtung des Blut-Z. in V bildet den Winkel $= \beta_v = 90^0$
B_B = Richtung des Blut-Z. in T bildet den Winkel $= \beta_t = 95^0$
C_B = Richtung des Blut-Z. in N bildet den Winkel $= \beta_n = 90^0$

Winkeldifferenzen:

$$\beta_t - \beta_v = 95^0 - 90^0 = 5^0$$
$$\beta_t - \beta_n = 95^0 - 90^0 = 5^0$$

Wir sehen, daß auch hier nicht von einer einwandfreien Wirkung gesprochen werden kann. Die Winkeldifferenzen sind zu gering, um etwas Beweisendes aussagen zu können. Daß B_I diff. seinen zweifachen mittleren Fehler erreicht, liegt nur daran, daß ein etwas höherer Wert, ohne besonders schwerwiegend als Streuung einzuschlagen, die Differenz bessert. Die Richtung kann von diesem einzelnen Wert nicht beeinflußt werden, wie unsere Winkeldifferenzen zeigen.

Es ist interessant zu sehen, daß vor diesem Versuch bei dem Patienten von der Mitte von V an regelmäßig Aceton, teilweise auch Acet.-Essigsäure auftrat. Diese Säurekörper

schwanden unter Synthalin in T vollkommen. Sie traten aber 3 Tage nach T in N wieder auf. Dies ist das einzige Mal, wo wir den einwandfreien Beweis für das Verschwinden der Acidose unter Synthalin haben.

III. Fall. Soentg. Bern. ♂ 49 Jahre alt, seit 2 Monaten Diabetiker (Diabetes mell. schweren Grades). Keine Nebenerkrankungen.

H. Z.-Berechnungen.

Tägliche K. H.-Menge = 25 gr.

Vorbeobachtung = V (13. 4.—17. 4.)

$H_v = 25.5$ $\mu_v = 9.5$

Das ungünstige Verhältnis von H_v zu seinem dreifachen mittleren Fehler ist durch starke Schwankungen des H. Z. in V zu erklären. Der H. Z. läßt in V eine deutlich aufsteigende Linie erkennen.

Therapeutische Zeit = T (18. 4.—25. 4.)

Am 18. 4. 15 mgr Synthalin, an den andern Tagen je 30 mgr Synthalin. Am 4. Tag wurde Synthalin ausgesetzt, deshalb ist der 25. 4. noch mit zu T gezählt worden.

$H_t = 12.8$ $\mu_t = 5.8$

Auch in T kommt der H. Z. noch nicht recht zur Ruhe. Die ersten 4 H. Z.-Werte werden deshalb vernachlässigt. Die Betrachtung der Kurvenrichtung zeigt in T ein deutliches Absinken des H. Z. Unter diesen Umständen erwarten wir von der Differenz erst recht keine einwandfreie Lösung.

H. Z.-Differenzen.

$$H \text{ diff.} = H_v - H_t = 25.5 - 12.8 = 12.7$$

$$\mu \text{ diff.} = \sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2} = \sqrt{124} = 11.2$$

Nach dem vorher Gesagten müssen die Richtungswinkel ein besseres und richtigeres Resultat ergeben.

A = Richtung in V bildet den Winkel $= \rho_v = 65^0$

B = Richtung in T bildet den Winkel $= \rho_t = 127^0$

Winkeldifferenzen:

$$\rho_t - \rho_v = 127^0 - 65^0 = 62^0$$

Diese Winkeldifferenz zeigt erst das wirkliche Verhalten des H. Z. Leider ist sie nicht voll beweiskräftig, weil die Nachbeobachtungszeit fehlt. (Der Patient mußte entlassen werden.)

Blut-Z.-Berechnung.

Der Blut-Z. zeigt keine Richtungsänderung.

Vorbeobachtung = V (13. 4.—17. 4.)

$B_v = 255$ $\nu_v = 11$

Der Blut-Z.-Wert vom 8. 4. gehört noch zu V, weil er morgens nüchtern entnommen wurde.

Therapeutische Zeit = T (18. 4.—25. 4.)

$B_t = 250$ $\nu_t = 8$

Der Blut-Z.-Wert vom 26. 4. gehört noch zu T, weil er am morgen nach der Synthalin-Pause nüchtern entnommen wurde.

Blut-Z.-Differenzen.

$B\ diff. = B_v - B_t = 255 - 250 = 5$

$\nu\ diff. = \sqrt{\nu_v^2 + \nu_t^2} = \sqrt{185} = 13.5$

Die Blut-Z.-Differenz ist dreifach kleiner als ihr einfacher mittlerer Fehler, also nicht beweisend. Auch hier fehlt die Nachbeobachtung.

Aceton und Acet.-Essigsäure war in V und T gleichmäßig häufig vorhanden.

Subjektives Besserungsgefühl wurde nicht beobachtet.

Zusammenfassung der Ergebnisse mit Synthalin.

Es wurden 3 Versuche mit Synthalin durchgeführt.

H. Z.-senkende Wirkung des Synthalins.

In 2 Versuchen wurde ein eindeutiger Synthalinerfolg auf den H. Z. nachgewiesen (Versuch 1 und 2). Es handelt sich dabei um 2 Versuche bei mittelschwerem bis schwerem Diabetes. Ein weiterer Versuch, der ebenfalls eine deutliche Winkeldifferenz zu Gunsten des Synthalins aufweist, bei dem aber die Nachbeobachtungszeit fehlt, kann unter dem Eindruck der beiden vorangehenden Versuche ebenfalls als Synthalinerfolg gewertet werden (mittelschwerer Diabetes mell.).

Einfluß des Synthalins auf den Blut-Z.

In keinem der 3 Versuche konnten wir einen eindeutigen Einfluß des Synthalins auf den Blut-Z. nachweisen.

Ein Versuch (II.) zeigte, daß Synthalin die Ausscheidung von Ketonkörpern durch die von ihm hervorgehobene Stoffwechselbesserung beheben kann.

Die behandelten Patienten hatten nicht unter ihrem Diabetes zu leiden. Dementsprechend konnte keine subjektive Besserung festgestellt werden.

Bei den vorherigen Berechnungen mußten wir wiederholt von unangenehmen Nebenwirkungen nach Anticomanverabreichung berichten. Hervorgerufen werden diese Beschwerden durch das im Anticoman bzw. im Synthalin enthaltene Guanidin. (Vergl. Lit.). Um zu erfahren in welchen Tagesdosen bzw. nach welchen Gesamtmengen Guanidin Beschwerden macht, wurde eine Reihe von ambulanten Patienten mit Anticoman und Synthalin behandelt. — Diese Versuche eignen sich nicht zur Beurteilung der Stoffwechsellage, wie die früher durchgerechneten Fälle, weil H. Z. und Blut-Z.-Bestimmungen zu weit auseinander liegen, (meist 8—14 Tage Zwischenraum) und weil ambulant eine genaue Kontrolle über die einzuhaltende Diät nicht möglich ist. —

Der besseren Uebersicht wegen sind alle mit Anticoman bzw. Synthalin behandelten Fälle, auch die schon früher beschriebenen, in Tabellenform zusammengestellt.

Beschwerden auf Synthalingaben.

Name	Beschwerden vorher	In ? Tagen = ? Tabletten	= ? mg. Güanidyl.	Beschwerden	Beschwerden nach Absetz. d Synthalin	tägl. K.H. Menge
Jansen	O	„ 8 „ = 18 „ „	= 29.16	O	O	?
Faßbender	O	„ 15 „ = 30 „ „	= 48.60	O	O	50 gr.
Martini	O	„ 14 „ = 33 „ „	= 53.46	Leibschmerz.	O	45 gr.
Speckuns	O	„ 14 „ = 33 „ „	= 53.46	Magen chm. Durchfälle	O	45 gr.
Sündgen	O	„ 7 „ = 33 „ „	= 53.46	O	O	25 gr.
Zierfaß	O	„ 28 „ = 55 „ „	= 89.10	Magenschm App tittr ang	O	60 gr.
Bierbaum	O	„ 13 „ = 60 „ „	= 97.20	O	O	75 gr.
Klösgen	O	„ 34 „ = 70 „ „	= 113.40	J V Verns.Leberschwellung Temp 37 7	1*	30 gr.
Bohn	O	„ 36 „ = 75 „ „	= 121.50	O	O	? gr.
Hansen	O	„ 32 „ = 78 „ „	= 126.36	O	O	75 gr.
Gürtler	O	„ 32 „ = 78 „ „	= 126 36	O	O	45 gr.
Liebers	O	„ 42 „ = 85 „ „	= 137.70	O	O	60 gr.
Bierbaum	O	„ 18 „ = 87 „ „	= 140.90	O	O	75 gr.
Gürtler	O	„ 42 „ = 96 „ „	= 155 52	O	O	45 gr.
Moers	O	„ 43 „ = 99 „ „	= 160.38	O	O	45 gr.
Klösgen	O	„ 12 „ = 118 „ „	= 191.16	O	O	30 gr.
Gerstenberg	O	„ 105 „ = 216 „ „	= 349.92	O	O	45 gr.

*) langsam abklingend.

Anmerkung:
Nr. 13 = 1 Monat später als Nr. 7
Nr. 14 = $2^1/_2$ Monat später als Nr. 11
Nr. 16 = 3 Monate später als Nr. 8

Beschwerden auf Anticomangaben.

Name	Beschwerden vorher	In ? Tagen = ? Tabletten	= ? mg. Güanidyl.	Beschwerden	Beschwerden nach Absetz. d Anticom.	tägl. K.H. Menge
Bierbaum	O	„ 4 „ = 36 „ „	= 58.68	O	O	25 gr.
Faßbender	O	„ 4 „ = 36 „ „	= 58.68	O	O	50 gr.
Chmella	O	„ 7 „ = 42 „ „	= 67.46	O	O	1* 25 gr.
Schneller	O	„ 6 „ = 54 „ „	= 88.02	O	O	40 gr.
Hombach	O	„ 5 „ = 60 „ „	= 97.80	O	O	50 gr.
Speckuns	O	„ 10 „ = 60 „ „	= 97.80	starke Obstipation	O	50 gr.
Bierbaum	O	„ 9 „ = 81 „ „	= 132.03	O	O	120 gr.
Bröhl	O	„ 28 „ = 84 „ „	= 136.92	leichtes Magendrück.	O	s.A. ? gr,
Schumann	O	„ 10 „ = 90 „ „	= 146.70	O	O	50 gr.
Bierbaum	O	„ 10 „ = 90 „ „	= 146.70	O	O	75 gr.
Schlesinger	O	„ 13 „ = 93 „ „	= 151.59	O	O	100-75 gr.
Hansen	O	„ 35 „ = 105 „ „	= 171.15	O	O	s.A. 75 gr.
Bläsch	O	„ 12 „ = 108 „ „	= 176.04	Leibschmerz.	O	50 gr.
Zom	O	„ 12 „ = 108 „ „	= 176 04	O	O	75 gr.
Kurscheid	O	„ 14 „ = 120 „ „	= 195.60	Appetitmang. Leibschmerz.	O	2* 25 gr.
Forst	O	„ 15 „ = 125 „ „	= 203.75	Appetittlos.	O	100 gr.
Bröhl	O	„ 14 „ = 126 „ „	= 205.38	Durchf,. Erbr.	O	s.A. ? gr.
Roth	O	„ 14 „ = 126 „ „	= 205.38	O	O	30 gr.
Bierbaum	O	„ 24 „ = 147 „ „	= 239.61	O	O	75 gr,
Meh	O	„ 19 „ = 171 „ „	= 278.73	starke Durchfälle	O	25-50 gr.
Schröder	O	„ 16 „ = 186 „ „	= 303.18	Magen: chm. Durchfälle	O	1* 25 gr.
Bierbaum	O	„ 18 „ = 192 „ „	= 312.96	O	O	120 gr.
Weiß	O	„ 25 „ = 225 „ „	= 367.75	O	O	25-50 gr.
Hansen	O	„ 22 „ = 240 „ „	= 391.26	Magen-schmerzen	O	s.A. 75 gr,
Stramm	O	„ 28 „ = 252 „ „	= 410.76	O	O	25 gr.
Güttner	O	„ 34 „ = 300 „ „	= 489.00	O	O	50 gr.
Martini	O	„ 45 „ = 300 „ „	= 489.00	O	O	45 gr.
Klösgen	O	„ 49 „ = 381 „ „	= 621.03	Opstipaton	O	30 gr.
Zierfaß	O	„ 69 „ = 388 „ „	= 632.44	starke Durch., 30 X am Tage	O	3* 60 gr.
Simons	O	„ 49 „ = 546 „ „	= 889.98	leichte Obstipation	O	30 gr.
Martini	O	„ 63 „ = 672 „ „	= 1095.36	O	O	75 gr.

) tägl. 40 E. Insulin. 2) schon früher auch t. Beschwerden.
*) einige Tage später erneut Anticoman, sofort wieder Durchfälle.

Anmerkung:
Bröhl Nr. 8 = 14 Tage später als Bröhl Nr. 17
Hansen Nr. 24 = $1^1/_2$ Monat später als Hansen Nr. 12

Erklärungen zu den Tabellen:

Die Reihenfolge der Versuche in der Tabelle richtet sich nach der Menge des zugeführten Guanidins.
Anticoman enthält pro Tablette = 1.63 mgr „Guanidyl."
Synthalin enthält pro Dragée = 1.62 mgr „Guanidyl."

Die erste Rubrik der Tabelle zeigt, daß vor dem Einnehmen des betreffenden Mittels keine Beschwerden bestanden.

Die zweite Rubrik erklärt in welcher Zeitspanne die betreffende „Guanidyl"-Menge (=dritte Rubrik) zugeführt wurde.

Die vierte Rubrik zeigt ob Beschwerden auftraten und welcher Art sie waren.

Sollten die Beschwerden durch das betreffende Medikament bedingt sein, so mußten sie nach dem Absetzen des Medikamentes wieder verschwinden. (=fünfte Rubrik).

Endlich konnte vielleicht die Menge der täglich zugeführten K. H. eine Rolle bei der Verträglichkeit des Guanidins spielen. (Vergl. Synthal. Lit. 51;). Darüber unterrichtet die sechste Rubrik.

Auswertung der Anticoman-Beschwerden-Tabelle.

Die Tabelle läßt keinerlei Gesetzmäßigkeit beim Auftreten der Beschwerden erkennen.

1. Die Menge der Guanidin-Gesamtzufuhr ist belanglos. Es gibt Patienten, die bei kleinen Guanidin-Gesamtmengen schon heftige Beschwerden bekommen, während andere auch bei vielfach größeren Gesamtmengen davon verschont bleiben. Ganz kleine Guanidin-Mengen scheinen allerdings noch keine Beschwerden zu machen. Wir beobachteten die ersten Beschwerden erst bei 97.8 mgr Guanidin-Gesamtmenge.

2. Auch die Größe der einzelnen Anticoman-Tagesgabe und damit der Guanidin-Tagesgabe ist nicht ausschlaggebend. Z. Bsp. Nr. 8 bekommt schon bei 3 Tabletten täglich Magendrücken, Nr. 6 bei 6 Tabletten täglich Obstipation, während andere Patienten bei der 2—4 fachen Tagesmenge vollkommen beschwerdefrei bleiben, trotzdem sie dazu eine größere Guanidin-Gesamtmenge bekommen. (z. Bsp. Nr. 25, 26, u. 31.)

3. Auch die Menge der gleichzeitig zugeführten K. H.-Mengen blieb ohne Einfluß auf das Auftreten der Beschwerden.

Trotz hoher K. H.-Tagesmengen traten sie bei einigen Patienten auf Nr. 16 u. 24, während sich andere Patienten mit

bedeutend kleinerer K. H.-Zufuhr, trotz großer Anticoman-Tages und -Gesamtmenge unverändert wohlfühlten. (Z. B. Nr. 25 und 27.)

Die Beschwerden nach Anticoman traten, wie unsere Tabelle zeigt, vollkommen wahllos, offenbar nur bei Patienten, die gegen Guanidin besonders empfindlich waren, auf. Für eine besondere Empfindlichkeit Einzelner gegen Guanidin spricht auch die Beobachtung, daß Patienten, die auf Anticoman einmal Beschwerden bekamen, diese im nächsten Versuch auch wieder bekamen. (Nr. 8 u. 17, Nr. 15 vergl. Anmerkung, Nr. 29 vergl. Anmerkung). Nr. 12 dagegen hatte mit 171 mgr offenbar noch nicht die für ihn toxische Dosis Guanidin erreicht und klagte erst 1½ Monate später (Nr. 24) bei 391,26 mgr über Beschwerden. In Nr. 24 wurde Anticoman allerdings auch in 3fach größeren Tagesdosen gegeben.

Nr. 27 u. 31 zeigen einen Patienten, der auch gegen das Einnehmen hoher Anticomandosen vollkommen unempfindlich ist.

Der Prozentsatz der Patienten, die auf Anticoman Beschwerden bekommen, ist allerdings sehr hoch. (Von 24 verschiedenen Patienten bekamen 10 Beschwerden = 41.6%. Dazu ist es noch unbestimmt, ob nicht diejenigen Patienten, die auf die angegebenen Guanidin-Mengen keine Beschwerden bekamen, auch bei höheren Guanidin-Gesamtmengen (= längere Dauer der Anticomankur) beschwerdefrei geblieben wären.

Auswertung der Synthalin-Beschwerden-Tabelle.

Der Aufbau der Synthalin-Beschwerden-Tabelle ist der gleiche wie bei der Anticoman-Beschwerden-Tabelle.

Auch diese Tabelle läßt keinerlei Gesetzmäßigkeit beim Auftreten der Beschwerden erkennen.

1. Die Gesamtmenge des Synthalins und damit die Guanidin-Gesamtmenge ist für das Auftreten der Beschwerden belanglos. Die ersten Beschwerden werden bei 53.46 mgr Guanidin-Gesamtmenge beobachtet. (Anticoman machte erst bei größeren Dosen Beschwerden).

2. Auch die Größe der einzelnen Synthalin-Tagesdosis ist nicht ausschlaggebend. Z. Bsp. Nr. 6 bekommt bei 1.9 Dragées pro die (alle 3 Tage Synthalin-Pause) Appetitmangel und Magenschmerzen, während Nr. 16 bei 9.5 Dragées pro die ohne Beschwerden bleibt, trotzdem die Synthalin-Gesamtzufuhr 2 fach größer ist, als in Nr. 6.

3. Auch die Menge der gleichzeitig zugeführten K. H.-Mengen blieb ohne Einfluß auf die Verträglichkeit des Guanidins. Z. Bsp. In Nr. 3 und Nr. 6 traten Beschwerden auf, trotzdem Nr. 3 gleichviel K. H., wie z. Bsp. Nr. 15 und Nr. 6 doppelt soviel K. H. wie Nr. 16 bekamen. Dabei wurden in Nr. 15 und 16 größere Synthalin-Gesamtmengen gegeben.

Die Beschwerden auf Synthalin traten genau, wie beim Anticoman vollkommen wahllos bei besonders dazu disponierten Patienten auf.

Der Prozentsatz der Patienten, die nach Synthalin Beschwerden bekamen, ist kleiner, als der Prozentsatz der Patienten, die Anticoman schlecht vertrugen. (Von 14 verschiedenen Patienten bekamen 3 Beschwerden, = 21.4%). Das Ergebnis kann natürlich rein zufällig durch die Veranlagung der untersuchten Patienten bedingt sein. Ferner ist zu berücksichtigen daß in den Anticomanversuchen weit mehr Patienten mit größeren Guanidin-Mengen beobachtet wurden. Wie bei der Anticoman-Tabelle, so müssen wir uns auch hier fragen, ob nicht eine höhere Guanidin-Gesamtmenge den Prozentsatz vergrößert hätte. Die alarmierenden Beschwerden, die in Nr. 8 auftraten, dürfen wir dem Synthalin nicht zuschreiben, da derselbe Patient 3 Monate in Nr. 16 bei größerer Synthalin-Tages- u. -Gesamtmenge keinerlei Beschwerden bekam. Wahrscheinlich handelte es sich in Nr. 8 um einen einfachen Ikterus-Katarrh. Auch in dem einen Monat später angeschlossenen Anticomanversuch (Anticoman-Tabelle Nr. 28) traten die drohenden Lebersymptome nicht mehr auf.

Da einige Patienten, sowohl mit Anticoman, als mit Synthalin behandelt wurden, können wir die Verträglichkeit der beiden Mittel bei denselben Patienten vergleichen.

Fall Nr. 3 (Synth.) bekam im Synthalinversuch nach 53.46 mgr Guanidin-Gesamtmenge Leibschmerzen. Derselbe Patient vertrug in den anschließenden Anticomanversuchen (Antic. Nr. 27 u. 31) 489.0 und 1095.0 mgr Guanidin ohne Beschwerden. Nr. 4 (Synth.) bekam im Synthalinversuch nach 53.46 mgr Guanidin Magenschmerzen und Durchfälle. Im Anticomanversuch (Antic. Nr. 6). = 14 Tage später trat bei demselben Patienten erst nach 97.80 mgr Guanidin eine starke Obstipation auf. Nr. 8 (Synth.) bekam im Synthalinversuch nach 89.10 mgr Guanidin Magenschmerzen und Appetitmangel. In dem 10 Tage später angeschlossenen Anticomanversuch traten erst nach 632.44 mgr Guanidin-Gesamtmenge stärkste Durchfälle auf.

Nr. 10 (Synth.) bekam dagegen im Synthalinversuch nach 126.36 mgr Guanidin-Gesamtmenge keine Beschwerden. Im Anticomanversuch wurden zunächst in Nr. 12 sogar 171.25 mgr Guanidin vertragen, während in Nr. 24 bei 391.26 mgr die Dosis erreicht ist, die zum Magenschmerzen führt.

Zusammenfassung.

Anticoman- oder Synthalin-Behandlung führt bei einem hohen Prozentsatz der Patienten zu unangenehmen Nebenerscheinungen. Die Art der Verabreichung der Mittel scheint für das Auftreten der Beschwerden belanglos zu sein. Guanidin wird in Form von Anticoman in wesentlich größeren Mengen vertragen, als in Form von Synthalin. Die Gesamt-Mengen Guanidin, die als Anticoman, bzw. als Synthalin zu Beschwerden führten, waren bei jedem Patienten verschieden.

Leber- bzw. Nieren-Schädigungen wurden weder bei Synthalin- noch bei Anticoman-Behandlung beobachtet. Außer bei den Patienten, die schon vor dem Einsetzen der Medikamente Zeichen einer Nieren- bzw. Leber-Schädigung hatten, (Hypertonie, Corinsuffiziens) war im Urin Urobg. K. ∅, Alb. ∅. In 2 Fällen konnten wir nach Anticomangaben eine deutliche Toleranzverschlechterung feststellen. (Berechnete Fälle IV; V;). Der H. Z. stieg nach Absetzen des Anticomans, bei gleichbleibender Diät, sehr steil an und die H. Z.-Durchschnittswerte waren größer, als vor der Anticomanperiode.

Besprechung der Literatur über Norisdiabet.

Ein weiteres Mittel, das von uns einer Prüfung seiner therapeutischen Wirksamkeit bei Zuckerkranken unterzogen wurde, ist das von Apotheker Steinbacher (Nürnberg) herausgegebene Norisdiabet. Das Präparat enthält: Karlsbader-, Mergentheimer- und Neuenahrer-Salz, Natrium bicarbonicum, einen Zusatz von Zyzygium jambulanum und von Heidelbeerblättern. Die restlichen Bestandteile wie: Calc. Natr. phosphor., Ammon phosphor., Sulf. jodat, Silicat. pulv., Lith. pulv. und Rosmarin scheinen von untergeordneter Bedeutung zu sein, über sie fanden sich, wie auch über Norisdiabet in seiner Gesamtheit keine Beiträge in der Literatur. Was die zuerst aufgeführten und bekannteren Bestandteile des zu prüfenden Mittels angeht, so sollen sie getrennt, wie sie geprüft und in der Literatur beschrieben sind, angeführt werden. Wir sind uns dabei des grundsätzlichen Unterschiedes bewußt der zwischen dem Einnehmen von Norisdiabet und z. Bsp. einer Badekur in Karlsbad besteht. Daß eine Kur in einem Bad

gute Erfolge zeitigen kann ist bekannt; die Streitfrage ist nur, was bewirkt in einem solchen Bad die Besserung der Zuckerkrankheit. — Manche glauben an eine spez. Wirkung der betreffenden Quellen und Wässer auf den diabetischen Organismus. z. Bsp. Arnoldi und Roubitschek 3; 4; glauben Karlsbader Salz bewirke eine Aenderung der elektrolytischen Verhältnisse der Zellwände, die dann den Blutzucker besser aufnehmen könnten. So erklärt er sich das Absinken von H. Z. und Blutzucker und die Besserung der Acidose. Eine Vorbeobachtungszeit mit konstanter Diät ergab keine Besserung der Acidose, erst bei Zugabe von Karlsbader bzw. Mergentheimer Wasser kam die Acidose zum Verschwinden. Die notwendige Nachbeobachtungszeit, in der beim Absetzen des betreffenden Wassers, bei bleibender Diät, eine erneute Verschlechterung auftritt, fehlt leider. Es ist also nicht bewiesen, daß das Brunnenwasser diese Besserung herbeigeführt hat; ebenso verhält es sich mit der Beurteilung der Acidose.

Der Versuch genügt unserer Ansicht nach nicht, um etwas über die betreffenden Wasser bzw. Salze auszusagen.

Roubitschek kommt später 7; zu ähnlichen Resultaten wie in 3; und 4;. Ihm schließen sich Arany 5;, Kauffmann-Cosla 8; an.

Karl Felsch 9; beobachtete beim Baden in Neuenahrer Wasser eine Senkung des Blutzuckerspiegels um 2—3 mg %, die bis zum nächsten Bad anhielt. Das sind Werte, die garnichts aussagen, weil sie noch in die Fehlergrenze der Methode fallen.

Im Gegensatz zu den Autoren, die den Brunnenwassern eine spez. Wirkung auf den diabetischen Organismus zuschreiben, glauben v. Noorden 1;, Isaac 6;, Graefe 10;, Kraus-Brugsch 10;, daß die geregelte Diät, die ständige ärztliche Kontrolle und das sorgenfreiere Leben im Kurort den ganzen Nutzen einer Badekur ausmachen.

Das im Norisdiabet enthaltene Natrium bicarbonicum erinnert an die alte Behandlung des Coma diabetic. mit Alkalien mit deren Einverleibung man der Säureintoxication begegnen wollte. Penzold und Stintzing 11; empfehlen im Coma Natr. bicarb. 30—50 gr. eventuell sogar Sodalösung (50 gr. Soda — 1000 ccm Kochsalzlösung i. v.). Kraus-Brugsch 12; raten in solchen Fällen und bei Uebergang zu anderer Kost ebenfalls zu Natr. bicarbon. (100—150 gr in Milch oder Kaffee) oder zu Stadelmann's Saturation. Zum Unterschied von diesen großen Alkalienmengen werden bei Einhaltung der vor-

schriftsmäßigen Mengen 3×5 gr pro die mit Norisdiabet nur 3 gr Natr. bicarbon. zugeführt. Mit der Entdeckung des Insulins ist die Zufuhr von obigen Alkalien überflüssig geworden (v. Noorden 1;).

Die im Norisdiabet enthaltenen Phosphate sollen wohl ähnlichen Zwecken dienen, wie die Alkalien. Es ist aber fraglich, ob es gelingt durch die Zufuhr der Phosphate die Pufferwirkung der vorhandenen Phosphate noch zu vermehren.

Der Einfluß eines Extraktes aus Zyzygium jambulanum auf den Zuckerstoffwechsel ist noch nicht geklärt. V. Noorden 13; empfiehlt ihn als H. Z. senkend in Form eines 10% Macerationsdekoktes mit einem Zusatz von Salizylsäure. Sein Schüler Kauffmann 26; beobachtete im Tierversuch bei Injektionen von Extrakten aus Jambulrinde Krämpfe Collaps und Hyperglykaemien bis zu 100% Wert der Blutzuckerzahlen am Anfang. Bei der Sektion fand er die Leber Glykogen frei. Bei Verfütterung von Jambulanum treten die Krämpfe nicht auf. Ein geringer Blutzuckeranstieg war zuerst zu beobachten, der aber zu gering war um die nachfolgende Hypoglykaemie als eine posthyperglykaemische - Hypoglykaemie zu erklären. Seine Versuche an Menschen waren unbefriedigend.

Ein altbekanntes Volksmittel bei Zuckerkrankheit sind Heidelbeerblätter (die Früchte sollen unwirksam sein). Sie sind in dieser Eigenschaft besonders in den Alpenländern bekannt und gebraucht.

Collip stellte aus Pflanzen und Gewächsen Substanzen her, die in der Lage sein sollen auch bei peroraler Applikation den Blutzucker herabzudrücken, er nannte sie Glykokinine. Das Glykokinin aus frischen Heidelbeerblättern bzw. aus der Droge Fol. Myrtilli ist das sogenannte Myrtillin. Ueber Erfolge mit diesem Heidelbeerblätterextrakt berichtet Joslin 15;, er glaubte eine Tolerenzbesserung bei leichten und mittelschweren Fällen von Diabetes feststellen zu können. Mark-Wagner 16; 17; beobachteten, daß die Blutzucker-Kurven bei Dextrosebelastung bei Anwendung von Heidelbeerblätterextrakt niederer waren, als ebensolche Kurven ohne Verabreichung des Extraktes. Pankreas-extirpierte Hunde zeigten eine deutl. Beeinflussung von H. Z. und Blutzucker, auch konnten sie länger am Leben gehalten werden. Von solchen Ergebnissen berichten auch: Allen 18;, Shpiner 19;, Anderson und Morell 20;, Wagner 21;. — Shpiner 23; beobachtete auch bei Verfütterung excessiver Mengen des Heidelbeerblätterextraktes keine toxischen Erscheinungen. Macleod 22; warnt vor der Anwendung des Myrtillius, weil es genau wie Synthalin die

noch erhaltenen Inselreste zur Hergabe ihrer letzten Reserven zwinge. Kauffmann 24; 25; fand in Papionaceen (Erbsen, Linsen, Bohnen), Gramineen (Hafer, Roggen, Weizen, Reis) Eichensamen und in Heidelbeerblättern Stoffe mit Blutzucker senkender Wirkung. Er wirft die Frage auf, ob nicht der günstige Einfluß der Haferkuren auf die Anwesenheit solcher Stoffe zurückzuführen seien. Nebenerscheinungen wurden auch von ihm nicht beobachtet.

Diese Ergebnisse widersprechen den früheren Ansichten über die Wirksamkeit solcher Pflanzenextrakte.

V. Noorden 1; 13; schrieb, daß ihre Wirksamkeit lediglich mit einer Verdünnung des Urins durch das Teewasser zu erklären sei.

Zusammenfassung.

Von sämtlichen Bestandteilen des Norisdiabets ist lediglich die Wirksamkeit der Alkalien und der Heidelbeerblätter auf den diabetischen Organismus bekannt.

Erstere sind aber in zu geringer Menge in dem Präparat enthalten. Von letzteren ist nur die Wirksamkeit des aus ihnen hergestellten Extraktes in der Literatur beschrieben.

Prüfung des Norisdiabet's.

I. Fall. Mar. Jul. ♂ 75 Jahre alt, seit 7 Jahren zuckerkrank. (Diabetes mell. mittelschweren Grades.) Außerdem besteht eine Lues III, allgemeine Arteriosklerose, Hypertonie 169 mm Hg Angina pectoris. (Vergl. beiliegende Kurve.)

H. Z.-Berechnungen.

Täglich 50 gr K. H.

Vorbeobachtungszeit = V (7. 6.—18. 6.)

$H_V = 12.1$ $\mu_V = 4.5$

Therapeutische Zeit = T (19. 6.—15. 7.)

Vom 19. 6.—5. 7. täglich 3×2.5 gr Norisdiabet; vom 6. 7. bis 15. 7. täglich 6×2.5 gr Norisdiabet.

Am 5. 7. stieg der H. Z. wegen eines Diätfehlers hoch an. Diesen Tag habe ich in der Berechnung weggelassen.

$H_t = 18.6$ $\mu_t = 11.8$

H_I hält nicht einmal seinem zweifachen mittleren Fehler stand, weil der H. Z. in T fortwährend ansteigt.

Nachbeobachtung = N (16. 7.—18. 7.)

$H_n = 22$ $\mu_n = 4.5$

Wenn H_n auch seinem dreifachen mittleren Fehler weit

überlegen ist, so ist diese Zeit doch zu kurz, um etwas beweisen zu können. Aehnlich niedere H. Z.-Werte waren auch schon an einigen Tagen in T aufzuweisen.

H. Z.-Differenzen.

H_I diff. $= H_v - H_t = 18.1 - 12.6 = -6.5$

Wegen des negativen Werts kann der mittlere Fehler nicht berechnet werden.

H_{II} diff. $= H_n - H_t = 22 - 18.6 = 34$

μ_{II} diff. $= \sqrt{\mu_t^2 + \mu_n^2} = \sqrt{161.5} = 12.8$

H_{II} diff. ist nicht einmal so groß wie der einfache mittlere Fehler.

Die Winkeldifferenzen:

A = Richtung in V bildet den Winkel $= \rho_v = 89^0$

B = Richtung in T bildet den Winkel $= \rho_t = 80^0$

$\rho_t - \rho_v = 80^0 - 98^0 = -90^0$

Wie H_I diff. zeigt auch die Winkeldifferenz die Verschlechterung der H. Z.-Ausscheidung in T.

N ist zu kurz, um auch da eine einigermaßen gerechtfertigte Richtung erkennen zu können.

Blut-Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (7. 6.—18. 6.)

$B_v = 194$ $\nu_v = 15.8$

Therapeutische Zeit = T (19. 6.—15. 7.)

$B_t = 210$ $\nu_t = 12.5$

Nachbeobachtung = N (15. 7.—18. 7.)

$B_n = 244$

In N nur 1 Blut-Z.-Bestimmung.

Blut-Z.-Differenzen.

B_I diff. $= B_v - B_t = 194 - 210 = -16$

B_{II} diff. $= B_n - B_t = 244 - 210 = -30$

Die Berechnung des mittleren Fehlers ist nicht möglich, da in N nur 1 Blut-Z.-Wert bestimmt wurde. B_{II} diff. ist also nicht beweisend.

Wir können keinen bessernden Einfluß des Norisdiabet's auf den Stoffwechsel erkennen.

Aceton und Acet.-Essigsäure wurden nicht beobachtet.

Das subjektive Befinden blieb gleich.

II. Fall. Werd. Heinr. ♂ 68 Jahre alt, seit 5 Jahren ist die Zuckerkrankheit bekannt (mittelschwerer Diabetes mell.). Außerdem besteht beiderseits eine Otitis media chronica ohne Fieber., eine Hypertonie 180 mm Hg und eine leichte Insufficientia cordis (Mitral-vitium).

Bis zum 8. 3. täglich 50 gr K. H., danach täglich 40 gr K. H. (Korrektur wie früher).

Vorbeobachtung = V (15. 2.—21. 2.)

Korrig. $H_v = 23.7$ $\mu_v = 6.7$

Therapeutische Zeit = T (22. 2.—7. 3.)

Täglich 3×5 gr Norisdiabet.

Korrig. $H_t = 26.5$ $\mu_t = 12.8$

Nachbeobachtung = N (8. 2.—21. 2.)

Korrig. $H_n = 37$ $\mu_n = 13{,}2$

Alle drei Werte halten ihrem dreifachen mittleren Fehler genügend stand.

H. Z.-Differenzen.

$$H_I \text{ diff.} = H_v - H_t = 23.7 - 26.5 = -2.7$$

Der negative Wert gestattet die Berechnung des mittleren Fehlers nicht.

$$H_{II} = H_n - H_t = 37 - 26.5 = 11.5$$
$$\mu_{II} \text{ diff.} = \sqrt{\mu_n^2 + \mu_t^2} = \sqrt{342} = 18.5$$

H_I diff. zeigt uns eine wesentliche Verschlechterung.

H_{II} diff. hält nicht einmal seinem einfachen mittleren Fehler stand.

Die Kurve läßt keine eindeutigen Richtungen erkennen.

Blut-Z.-Berechnung.

Die Blut-Z.-Werte sind ebenfalls an den K. H.-Mengen korrigiert.

Vorbeobachtung = V (15. 2.—21. 2.)

Korrig. $B_v = 208$ $\nu_v = 15.6$

Therapeutische Zeit = T (22. 2.—7. 3.)

Korrig. $B_t = 191$ $\nu_t = 12.$

Nachbeobachtung = N (8. 3.—21. 3.)

Korrig. $B_n = 261$ $\nu_n = 40.9$

Blut-Z.-Differenzen.

B_I diff. $= B_v - B_t = 208 - 191 = 17$

ν_I diff. $= \sqrt{\nu_v^2 + \nu_t^2} = \sqrt{386} = 19.6$

B_{II} diff. $= B_n - B_t = 261 - 191 = 70$

ν_{II} diff. $= \sqrt{\nu_n^2 + \nu_t^2} = \sqrt{1817} = 42.7$

B_I diff. hält nicht einmal seinem einfachen mittleren Fehler stand. B_{II} diff. stellt zwar eine große Differenz dar, die aber schon ihrem zweifachen mittleren Fehler nicht genügt. D. h. die Differenz liegt noch innerhalb des Schwankungsbereiches der Blut-Z.-Werte.

Beim H. Z. und Blut-Z. ist in diesem Falle keine einwandfreie Richtung zu erkennen, die wir zu Hilfe nehmen könnten.

Zur Zeit unseres Versuches war kein Aceton, bezw. Acet.-Essigsäure vorhanden.

Subjektive Beschwerden von Seiten des Diabetes waren nicht vorhanden. Auf das Abheilen der Otitis media chronica hatte Norisdiabet keinen Einfluß.

III. Fall. Zavel. Kath. ♀ 45 Jahre alt. Seit 4 Monaten ist die Zuckerkrankheit bekannt. (Diabetes mell. schweren Grades.) Keine Komplikationen.

Tägliche K. H.-Mengen = 50 gr.

Vorbeobachtung = V (19. 1.—25. 1.)

$H_v = 49.6$ $\mu_v = 10$

Therapeutische Zeit = T (26. 1.—6. 2.)

Täglich 3×5 gr Norisdiabet.

$H_t = 42.5$ $\mu_t = 6.6$

Die Nachbeobachtungszeit fehlt, da die Patientin die Klinik verließ.

H. Z.-Differenzen.

H diff. $= H_v - H_t = 49.6 - 42.5 = 7.1$

μ diff. $= \sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2} = \sqrt{143.6} = 11.9$

H diff. hält nicht einmal seinem einfachen mittleren Fehler stand.

Blut-Z.-Berechnung.

Vorbeobachtung = V (19. 1.—25. 1.)

$B_v = 215$ $\nu_v = 19$

Therapeutische Zeit = T (26. 1.—6. 2.)

$B_t = 225$ $\nu_t = 15.7$

Blut-Z.-Differenzen.

B diff. $= B_v - B_t = 215 - 225 = -10$

Eine Richtungsänderung war beim H. Z. und beim Blut-Z. nicht festzustellen. Norisdiabet hatte auf die Höhe der H. Z.- und Blut-Z.-Werte keinen Einfluß.

Im Verlauf der ganzen beobachteten Zeit war kein Aceton vorhanden.

Die subjektiven Beschwerden (Durst) waren, seitdem die Diät geregelt war, nicht mehr vorhanden.

IV. Fall. Zimm. ♀ 45 Jahre alt, seit einem Jahre zuckerkrank. (Diabetes mell. schweren Grades.) Keine Komplikationen.

Täglich 25 gr K. H.

Vorbeobachtung = V (23. 7.—28. 7.)

$H_v = 20.9$ $\mu_v = 5.5$

Therapeutische Zeit = T (29. 7.—23. 8.)

Vom 29. 7. bis 13. 8. täglich 3×5 gr Norisdiabet; vom 14. 8. bis 23. 8. täglich 6×5 gr Norisdiabet.

$H_t = 14.7$ $\mu_t = 6.7$

Die Nachbeobachtung fehlt, da der Patient entlassen und auf Insulin eingestellt werden mußte.

H. Z.-Differenzen.

$H\ diff. = H_v - H_t = 20.9 - 14.7 = -6.2$

$\mu\ diff. = \sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2} = \sqrt{75} = 8.6$

H diff. genügt nicht einmal seinem einfachen mittleren Fehler. Es wäre einzuwenden, daß die Werte ziemlich nahe am Nullpunkt liegen und so die große Streuung zu erklären sei. Wir greifen deshalb auch hier zu dem Richtungswinkel.

A = Richtung in V bildet den Winkel $= \rho_v = 118^0$

B = Richtung in T bildet den Winkel $= \rho_t = 90^0$

D. h. schon in V sinkt der H. Z. ständig ab, um erst in T konstant zu bleiben. Mit Hilfe der Richtungswinkel erkennen wir, daß in V schon die Besserung begann.

Winkel-Differenzen:

$\rho_t - \rho_v = 90^0 - 118^0 = -28^0$

Also auch hier keine Besserung der H. Z.-Werte unter Norisdiabet.

Trennen wir die Norisdiabet-Zeit in die Zeit I vom 29. 7. bis 13. 8. Wo 3 mal 5 gr Norisdiabet gegeben wurde und in Zeit II, vom 14. 8. bis 23. 8., wo 6 mal 5 gr Norisdiabet gegeben wurden, so erkennen wir auch in II, trotz der doppelten Norisdiabetmengen keine Richtungsänderung zu Gunsten des Medikaments. Die Winkeldifferenz ist gleich Null. Die H. Z.-Mittelwerts-Differenz aus diesen beiden Zeiten $= H_{tI} - H_{tII} = 14.0 - 15.7 = -1.7$. Auch daran erkennen wir die Unwirksamkeit des Norisdiabet's.

Blut-Z.-Berechnung.
Vorbeobachtung = V (23. 7.—28. 7.)
$B_v = 242$ $\nu_v = 22$
Therapeutische Zeit = T (29. 7.—23. 8.)
$B_t = 223$ $\nu_t = 15.6$
Blut-Z.-Differenzen.
B diff. $= B_v - B_t = 242 - 223 = 9$
ν diff. $= \sqrt{\nu_v^2 + \nu_t^2} = \sqrt{726} = 26.4$

Wir erkennen keinen Erfolg des Norisdiabet's auf den Blut-Z.

Der einfache mittlere Fehler ist größer als B diff.

Teilen wir auch hier T in T_I mit 3 mal 5 gr Norisdiabet und in T_{II} mit 6 mal 5 gr Norisdiabet, dann ist $B_{tI} - B_{tII} = 222.0 - 224.0 = -2.0$. Wie der H. Z., so bleibt auch der Blut-Z. trotz der doppelten Norisdiabet-Menge unverändert gleich.

Auch in diesem Fall war Norisdiabet ohne Erfolg auf die Stoffwechsellage.

Aceton blieb den ganzen Versuch hindurch gleichmäßig vorhanden. Es verschwand erst, nachdem am 24. 8. 30 E. Insulin gegeben wurden. Dann sank auch der H. Z. sofort auf Null-Werte ab.

Die subjektiven Beschwerden (Gefühl der Abgeschlagenheit) schwanden erst nach dem Einsetzen des Insulins.

V. Fall. Ensk. Gert. ♀ 37 Jahre alt. Seit 3 Jahren Diabetes mell. (schweren Grades) bekannt. Durstgefühl und Heißhunger.

Täglich 25 gr K. H.
Vorbeobachtung = V (10. 8.—14. 8.)
$H_v = 25.7$ $\mu_v = 2.4$
Therapeutische Zeit = T (15. 8.—29. 8.)
Täglich 3×5 gr Norisdiabet.
$H_t = 12.9$ $\mu_t = 5.09$

H_t bewegt sich ziemlich nahe an der Nullgrenze, weist aber auch größere Schwankungen auf. So ist sein Verhältnis zu μ_t zu erklären.

Die Nachbeobachtung fehlt, weil Patientin entlassen werden mußte, und auf Insulin eingestellt wurde.

H. Z.-Differenzen:
H diff. $= 25.7 - 12.9 = 12.8$.
μ diff. $= \sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2} = \sqrt{32} = 5{,}6$
H diff. hält seinem zweifachen mittleren Fehler stand,

ist also nicht ganz unbeweisend.

Wir nehmen auch hier die Richtungen zu Hilfe.

A = Richtung in V bildet den Winkel $= \rho_v = 103^0$
B = Richtung in T bildet den Winkel $= \rho_t = 103^0$

Winkel-Differenzen:

$$\rho_t - \rho_v = 103^0 - 105^0 = 0^0$$

D. h. schon in V erkennen wir eine eindeutige Neigung des H. Z. zur Besserung, und H diff. ist lediglich der Ausdruck dafür, daß sich diese Besserung, die allein der geregelten Diät zuzuschreiben ist, auch in T fortgesetzt hat.

Damit dürfte jeder bessernde Einfluß des Norisdiabets ausgeschlossen sein.

Blut-Z.-Berechnungen.

Vorbeobachtung = V (10. 8.—14. 8.)

$B_v = 225$ $\quad$ $v_v = 5.2$

Der Blut-Z.-Wert vom 15. 8. ist zu V gerechnet.

Therapeutische Zeit = T (15. 8.—29. 8.)

$B_t = 206$ $\quad$ $v_t = 28.6$

Der Blut-Z.-Wert vom 30. 8. ist zu T gerechnet.

Blut-Z.-Differenzen.

$$B \text{ diff.} = B_v - B_t = 225 - 206 = 19$$
$$v \text{ diff.} = \sqrt{v_v^2 + v_t^2} = \sqrt{851} = 29.2$$

B diff. genügt nicht einmal seinem einfachen mittleren Fehler.

Da in V nur wenig Blut-Z.-Bestimmungen vorgenommen wurden, kann dort die Richtung nicht genügend sicher angegeben werden; wir wollen also darauf verzichten. Nach den vorliegenden Werten verhielte sie sich genau wie die H. Z.-Richtung.

Zur Zeit unserer Versuchsdauer war kein Aceton bezw. Acet.-Essigsäure vorhanden.

Die subjektiven Beschwerden waren schon zum größten Teil vor dem Einsetzen des Norisdiabets verschwunden.

Am 30. 8. setzte Insulin ein (30 E.) dabei sank der H. Z. in wenigen Tagen auf Null ab. (An demselben Tage bekam Patient starke Durchfälle.)

VI. Fall. Bierb. A. Klinische Erörterungen siehe in den früheren Fällen (Anticoman).

Der folgende Norisdiabet-Versuch schließt sich im Abstand an einen Synthalin-Versuch an.

Tägliche K. H.-Menge = 25 gr.

Vorbeobachtung = V (2. 6.—20. 6.)

$H_v = 27.4$ $\mu_v = 11.3$

Therapeutische Zeit = T (21. 6.—8. 7.)

Täglich 3×2.5 gr Norisdiabet.

$H_t = 30.4$ $\mu_t = 9.7$

Beide Zeiten genügen ihrem dreifachem mittleren Fehler. Die Nachbeobachtung fehlt.

H. Z.-Differenzen:

H diff. $= H_v - H_t = 27.4 - 30.4 = - 3.0$

H diff. zeigt, daß in T etwas mehr H. Z. ausgeschieden wurde, als in V.

Winkel-Differenzen:

A = Richtung in V bildet den Winkel $= \rho_v = 76^0$

B = Richtung in T bildet den Winkel $= \rho_t = 76^0$

$\rho_t - \rho_v = 76^0 - 76^0 = 0^0$

Wie H diff. zeigt auch die Winkeldifferenz, daß der H. Z. trotz Norisdiabet in T in gleicher Richtung weiter ansteigt wie in V.

Blut-Z.-Berechnungen.

Vorbeobachtung = V (2. 6.—20. 6.)

$B_v = 198$ $\nu_v = 11.4$

Therapeutische Zeit = T (21. 6.—8. 7.)

$B_t = 208$ $\nu_t = 15.3$

Blut-Z.-Differenzen.

B diff. $= B_v - B_t = 198 - 208 = - 10$

Wie beim H. Z., zeigt Norisdiabet auch keinen Erfolg auf den Blut-Z. Die Betrachtung der Richtungswinkel des Blut-Zuckers würde genau dasselbe Resultat ergeben wie beim Blut-Zucker. Da diese Schwankungen sehr klein sind, wollen wir hier darauf verzichten.

Aceton und Acet-Essigsäure waren in der ganzen Versuchszeit, besonders auch gegen Ende von T vorhanden.

Subjektive Veränderungen unter Norisdiabet. (vergl. dazu die früheren Erörterungen bei diesem Patient.

VII. Fall. Büs. ♀ 55 Jahre alt. Seit 5 Jahren zuckerkrank (Diabetes mell. mittelschweren Grades). Keine Komplikationen.

Tägliche K. H.-Menge = 50 gr.

Vorbeobachtung = V (29. 1.—6. 2.)

$H_v = 3.1$ $\mu_v = 2.4$

Die H. Z.-Werte bewegen sich zu nahe an der Nullgrenze und genügen deshalb ihrem mittleren Fehler nicht.

Therapeutische Zeit = T (7. 2.—14. 2.)

$H_t = 0.0 \qquad \nu_t = 0.0$

Vom Tag, wo Norisdiabet einsetzte, wurde die Patientin zuckerfrei.

H. Z.-Differenzen:

$H\ diff. = H_v - H_t = 3.1 - 0.0 = 3.1$

$\mu\ diff. = \sqrt{\mu_v^2 + \mu_t^2} = \sqrt{4.7} = 2.4$

Nach obiger Erklärung unter V war kaum zu erwarten, daß H diff. seinem mittleren Fehler standhalten würde. Trotzdem würde H diff. für Norisdiabet sprechen, wenn eine Nachbeobachtungszeit, die hier leider fehlt, wieder ein Ansteigen des H. Z. zeigen würde. So aber ist der Beweis ungenügend.

Richtungswinkel können uns hier nicht helfen, da keine Richtungsänderungen, sondern nur Höhenänderungen zu erkennen sind. (D. h. der H. Z. bewegt sich nach kurzem Abstürzen in geringerer Höhe in gleicher wagerechter Linie fort.)

Blut-Z.-Berechnungen.

Vorbeobachtung = V (29. 1.—6. 2.)

$B_v = 288$

Der Blut-Z.-Wert vom 7. 2. ist zu V gerechnet.

Therapeutische Zeit = T (7. 2.—14. 2.)

$B_t = 190$

In T nur 1 Blut-Z.-Bestimmung.

Blut-Z.-Differenzen.

$B\ diff. = B_v - B_t = 228 - 190 = 38.$

B diff. kann nicht an seinem mittleren Fehler geprüft werden und ist deshalb unbeweisend.

Säurekörper waren nicht vorhanden.

Das subjektive Befinden blieb unverändert.

Zusammenfassung der Ergebnisse mit Norisdiabet.

Es wurden insgesamt 7 Versuche mit Norisdiabet durchgeführt. Bei keinem der 7 Versuche konnte eine einwandfreie H. Z.-senkende Wirkung des Norisdiabets nachgewiesen werden. (3 Fälle mit mittelschwerem, 1 Fall mit mittelschwerem bis schwerem, und 3 Fälle mit schwerem Diabetes.)

Auch die Höhe des Blut-Z. blieb durch Norisdiabet unbe-

einflußt.

Wenn in den Versuchen Aceton vorhanden war, so schwand es entweder schon in V oder erst in der an den Versuch anschließenden Insulinperiode.

Ebenso verhielt es sich mit den subjektiven Beschwerden.

Besprechung der Literatur über Cupronat.

Handowsky machte bei Untersuchungen über die Blut-Regeneration mit Kupfer-Amino-Säuren die Entdeckung, daß Cu-Eiweiß-Präparate den Blut-Z.-Spiegel von Kaninchen senken. Er glaubt, daß durch diese Präparate der Zucker in eine labilere, leichter angreifbarere Form gebracht werde, weil die gleiche Insulin-Menge bei mit Cu gefütterten Kaninchen eine stärkere Blut-Z.-Senkung bewirke, als bei nicht vorbehandelten Kaninchen.

Ussolzew 1; beobachtete in 8 Versuchen nach Injektionen von Cu-Nitrat (0.0104—0.0052 gr i. v.) eine Senkung der Nüchtern-Blut-Z.-Kurve von 134 mg% — 106 mg% im Durchschnitt. Da der Verfasser bei denselben Patienten keine Nüchtern-Blut-Z.-Kurve ohne Cu-Nitrat-Injektion bestimmte, sind diese Versuche u. A. vollkommen unbeweisend.

Hypoglykämien sollen auch nach Zufuhr einiger anderer Metalle auftreten. Z. B. nach Kobalt, Nickel, und Zinksalzen, Tkachenko 3; nach Salvarsan, Heden 4; nach Natrium-Arsenicosum, v. Dyke 7;.

Francaviglia 2; dagegen beobachtete nach Zufuhr kolloidale nCu eine Steigerung des gebundenen Zuckers, d. h. eine schnellere Umwandlung von Glykogen in Zucker.

Prüfung des Cupronats

Die Hersteller des Cupronats, die „Troponwerke" überließen uns einige Kurven, die zeigten, wie beim Kaninchen nach Zufuhr von Cupronat der Blut-Z.-Spiegel absank.

Zur Nachprüfung machten wir die nun folgenden Versuche mit Cupronat bei einigen Patienten.

Cupronat ist eine Cu-Eiweiß-Verbindung, die in 1 gr = 4.8 mgr Cu enthält. Ungefähr 5 mgr Cu sollen auf 70 kg Körpergewicht gegeben werden.

I. Fall. Müll. Gert. ♀ 51 Jahre alt. Seit 4 Wochen Abgeschlagenheit, Durst, Juckreiz, Ekceme am Genitale. Es

wurde Zucker festgestellt (mittelschwerer Diabetes mell.).

Vorbeobachtung = V (17. 1.—26. 1.)

Täglich 50 gr K. H.

$H_V = 12.1 \qquad \mu_V = 3.9$

Therapeutische Zeit = T (27. 1.—6. 2.)

Täglich 5×0.3 gr Cupronat.

$H_t = 7{,}5 \qquad \mu_t = 2.9$

In T nähert sich der H. Z. der Nullgrenze, darum das schlechte Verhältnis von H_t zu μ_t

H. Z.-Differenz

$$H\ diff. = H_V - H_t = 12.0 - 7.5 = 4.5$$

$$\mu\ diff. = \sqrt{\mu_V{}^2 + \mu_t{}^2} = \sqrt{24.2} = 4.9$$

H diff. genügt nicht einmal seinem einfachen mittleren Fehler. Man könnte dagegen einwenden, daß die Werte alle ziemlich nahe an der Nullgrenze liegen und daß so das schlechte Verhältnis von H diff. zu μ diff zu erklären sei.

Die Winkeldifferenzen sollen den Ausschlag geben.

A = Richtung in V bildet den Winkel $= \rho_V = 109^0$

B = Richtung in T bildet den Winkel $= \beta_t = 100^0$

Winkel-Differenzen:

$$\rho_t - \rho_V = 100^0 - 109^0 = -\ 9^0$$

Die Kurvenrichtung zeigt, daß schon in V eine deutliche Richtung des H. Z. nach unten vorherrschte, und daß diese Richtung in T durch Cupronat nicht noch mehr nach unten abgebogen wurde. Der Versuch zeigt keine Wirkung des Cupronats auf den H. Z.

Die Nachbeobachtungszeit fehlt.

Blut-Z.-Berechnungen.

Vorbeobachtung = V (17. 1.—26. 1.)

$B_V = 183.3 \qquad v_V = 11.4$

Therapeutische Zeit = T (27. 1.—6. 2.)

$B_t = 223.0 \qquad v_t = 24.6$

Blut-Z.-Differenzen.

$$B\ diff. = B_V - B_t = 183 - 223 = -\ 40$$

Die negative Differenz läßt die Berechnung des mittleren Fehlers nicht zu.

B diff. zeigt, daß Cupronat auch auf den Blut-Z. ohne Einfluß blieb.

Keton-Körper waren nicht vorhanden.

Das subjektive Befinden, Juckreiz, Durstgefühl besserte sich schon in der Vorbeobachtungszeit.

II. Fall. Schom. Elis. ♀ 57 Jahre alt. Seit 6 Jahren Diabetes bekannt (mittelschwerer Diabetes). Patientin leidet unter starkem Juckreiz und Ekcem. Außerdem besteht eine Arterio-Sklerose, ein kompensiertes Mitralvitium und eine Hypertonie 190/100 Hg.

Vorbeobachtung = V (23. 3.—25. 3.)

V bildet mit 3 Tagen eine sehr kurze Zeit. Trotzdem genügt H_v seinem mittleren Fehler, weil die H. Z.-Werte nur kleine Schwankungen aufweisen.

Täglich 50 gr K. H.

$H_v = 44.1$ $\mu_v = 4.5$

Therapeutische Zeit = T (26. 3.—4. 4!)

Täglich 5×0.3 gr Cupronat.

$H_t = 56\,3$ $\mu_t = 16.6$

In T sind an 2 Tagen größere H. Z.-Mengen ausgeschieden worden, deren Ursache wir nicht kennen. Am 1. 4. fehlt ein H. Z.-Wert.

Nachbeobachtung = N (5. 4.!—9. 4.)

$H_n = 39.3$ $\mu_n = 11.8$

Alle drei H. Z.-Mittelwerte genügen ihrem dreifachen mittleren Fehler.

H. Z.-Differenzen:

H_I diff. $= H_v - H_t = 44.1 - 56.3 = -12.2$

H_{II} diff. $= H_n - H_t = 39.3 - 56.3 = -27.0$

H_I diff. und H_{II} diff. lassen wegen der negativen Werte die Berechnung eines mittleren Fehlers nicht zu.

Aus den Differenzen geht hervor, daß Cupronat keinen bessernden Einfluß auf den H. Z. gehabt hat.

Blut-Z.-Berechnungen.

Vorbeobachtung = V (23. 3.—25. 3.)

$B_v = 240$

In V nur ein Blut-Z.-Wert bestimmt.

Therapeutische Zeit = T (26. 3.—4. 4!)

$B_t = 260$ $\nu_t = 10.0$

Nachbeobachtung = N (5. 4.!—9. 4.)

$B_n = 275$ $\nu_n = 25.0$

Blut-Z.-Differenzen.

B_I diff. $= B_v - B_t = 240 - 260 = -20$

Der mittlere Fehler kann nicht berechnet werden.

B_{II} diff. $= B_n - B_t = 275 - 260 = +15.$

ν_{II} diff. $= \sqrt{\nu_n^2 + \nu_t^2} = \sqrt{725} = 26{,}8$

B_{II} diff. hält nicht einmal seinen einfachen mittleren stand. Bei der Betrachtung der Kurvenrichtung zeigt sich, daß der Blut-Z. ständig ansteigt, und daß dieses Ansteigen auch von Cupronat nicht aufgehalten werden konnte.

Cupronat blieb also auch in diesem Versuch ohne Einfluß auf die Stoffwechsellage. H. Z. und Blut-Z. sanken erst ab, als am 10. 4. Insulin (40 E.) gegeben wurde.

Aceton war in V, T und N gleichmäßig häufig vorhanden. Juckreiz und Ekcem besserten sich erst auf Insulin hin.

III. Fall. Web. Ther. ♀ Seit 8 Jahren Diabetes bekannt (Diabetes mell. mittelschwer). Außerdem allgemeine Arterio-Sklerose, beginnende Dementia senilis. Die Patientin ist in den ersten 3 Tagen bei 20 E. Insulin zuckerfrei. Am 20. 2., nachdem Insulin vor einigen Tagen abgesetzt wurde, und der H. Z. angestiegen ist, beginnt unser Versuch.

Blut-Z.-Berechnungen.

Täglich 50 gr K. H.

Vorbeobachtung = V (20. 2.—28. 2.)

$H_v = 32.8$ $\mu_v = 11.4$

Therapeutische Zeit = T (1. 3.—19. 3.)

Vom 1. 3.—5. 3. incl. täglich 3×0.3 gr Cupronat.

Vom 6. 3.—19. 3. täglich 5×0.3 gr Cupronat.

$H_t = 60.2$ $\mu_t = 15.7$

Nachbeobachtung = N (20. 3.—11. 4.)

$H_n = 83.5$ $\mu_n = 21.5$

V, T und N genügen alle ihrem dreifachen mittleren Fehler.

H. Z.-Differenzen:

H_I diff. $= H_v - H_t = 32.8 - 60.2 = -27.4$

Der negative Wert läßt die Berechnung eines mittleren Fehlers nicht zu.

H_{II} diff. $= H_n - H_t = 83.5 - 60.2 = 23.3$

ν_{II} diff. $= \sqrt{\nu_n^2 + \nu_t^2} = \sqrt{711{,}48} = 26{,}6$

H_{II} diff. hält nicht einmal seinem einfachen mittleren Fehler stand.

Es wäre falsch, aus dem negativen Wert H diff. auf einen schädigenden Einfluß des Cupronats schließen zu wollen. Die Betrachtung der Kurvenrichtung zeigt uns, daß es sich um eine Stoffwechsellage handelt, die dauernd schlechter wird. Cupronat hat nur die andauernde Verschlechterung nicht aufhalten können.

Richtungswinkel:

A = Richtung in V bildet den Winkel = $\rho_v = 70^0$
B = Richtung in T bildet den Winkel = $\rho_t = 70^0$
C = Richtung in N bildet den Winkel = $\rho_n = 80^0$

Winkel-Differenzen:

$$\rho_t - \rho_v = 70^0 - 70^0 = 0^0$$

D. h. die aufsteigende Richtung in der H. Z.-Kurve geht in T unbeeinflußt durch Cupronat in ihrer Richtung weiter.

$$\rho_t - \rho_n = 70^0 - 80^0 = -10^0$$

D. h. in N steigt die H. Z.-Kurve nicht mehr in dem gleichen Maße an. Die H. Z.-Ausscheidungen haben anscheinend ihr Maximum erreicht und bleiben in der Höhe stehen.

Blut-Z.-Berechnungen.

Vorbeobachtung = V (19.2 — 28.2)

$B_v = 238.6$ $\nu_v = 19.1$

Therapeutische Zeit = T (1. 3.—19. 3.)

$B_t = 237$ $\nu_t = 26.6$

Nachbeobachtung = N (20. 3.—11. 4.)

$B_n = 257$ $\nu_n = 13.4$

Blut-Z.-Differenzen.

$$B_I \text{ diff.} = B_v - B_t = 238.6 - 237 = 1.6$$
$$\nu_I \text{ diff.} = \sqrt{\nu_v^2 + \nu_t^2} = \sqrt{1077} = 32.8$$
$$B_{II} \text{ diff.} = B_n - B_t = 257 - 237 = 20$$
$$\nu_{II} \text{ diff.} = \sqrt{\nu_n^2 + \nu_t^2} = \sqrt{890} = 29.8$$

Die beiden Blut-Z.-Differenzen werden durch ihren mittleren Fehler vollkommen entwertet. Da keine Richtungsänderungen deutlich werden, kann der Blut-Z. nicht mit Richtungswinkeln berechnit werden.

Der Versuch läßt keinen Cupronat-Erfolg erkennen.

Aceton war in allen Zeiten gleichmäßig häufig vorhanden. Eine Aenderung im subjektiven Befinden trat erst nach dem 12. 4. ein, als Blut-Z. und H. Z. unter Insulin absanken.

IV. Fall. Schmi. Math. ♂ 69 Jahre alt. Kommt in die Klinik wegen Miktionsbeschwerden (wahrscheinlich auf dem Boden einer alten Apoplexie). Diabetes mell. mittelschweren als Zufallsbefund. Außerdem Hypertonie 210/120 mm Hg und allgemeine Arterio-Sklerose.

Am 24. 3. bleiben die K. H. (= 25 gr pro die) gleich. Der Patient bekommt gleich am ersten Tage Cupronat. (T_I) Dann folgt eine Zeit ohne Cupronat (= N) an die sich wieder eine Cupronat-Zeit anschließt. (= T_{II})

Der H. Z. bleibt in dauernder Bewegung, er wird in keinem Fall seinem mittleren Fehler gerecht, zumal er sich auch ziemlich nahe an der Nullgrenze hält. Wir verzichten darum auf die Berechnung der Mittelwertsdifferenzen und greifen gleich zu den Richtungswinkeln.

B = Richtung in T_I (23. 3.—26. 3.) bildet den Winkel- $\rho_{tI} = 98^0$. Täglich 3×0.3 gr Cupronat.

C = Richtung in N (17. 3.—1. 4.) bildet den Winkel- $= \rho_n = 100^0$.

D = Richtung in T_{II} (2. 4.—10. 4.!) bildet den Winkel- $= \rho_{tII} = 80^0$. Täglich 3×0.3 gr Cupronat.

Winkel-Differenzen:

$$\rho_{tI} - \rho_n = 98^0 - 100^0 = -2^0$$
$$\rho_{tII} - \rho_n = 80^0 - 100^0 = 20^0$$

D. h. der H. Z. zeigt schon in T_I eine leichte Tendenz zum Abfallen. Wenn diese günstige Richtung durch Cupronat bedingt wäre, dann müßte der H. Z. in N wieder ansteigen. Statt dessen fällt er in N aber weiter, sogar noch etwas steiler als in T_I Das besagt, daß die Toleranzbesserung spontan war, also nicht durch Cupronat bedingt wurde. In T_{II} steigt der H. Z. wieder an, also eine deutliche Toleranzverschlechterung trotz des Cupronats. Ihre Ursache können wir lediglich mit der Art des betreffenden Diabetes, der häufiger solche Schwankungen zeigte, erklären.

Blut-Z.-Berechnungen.

Der Blut-Z. läßt keine Richtungsänderung erkennen.
Erste therapeutische Zeit = T_I (24. 3.—26. 3.)

$$B_{tI} = 202$$

Nur 1 Blut-Z.-Wert in T

Nachbeobachtungszeit = N (27. 3.—1. 4.)

$$B_n = 185 \qquad v_n = 5$$

II. therapeutische Zeit = T_{II} (2. 4.—10. 4.)

$$B_{tII} = 196.6 \qquad v_{tII} = 13.2$$

Blut-Z.-Differenzen.

$$B_I \text{ diff.} = B_n - B_{tI} = 185 - 202 = -17$$
$$B_{II} \text{ diff.} = B_n - B_{tII} = 186 - 197 = -12$$

Die mittleren Fehler sind nicht zu berechnen.

Wie beim H. Z. erkennen wir auch beim Blut-Z. keine bessernde Cupronat-Wirkung. Cupronat war auch in diesem Fall ohne jeden Einfluß auf die Stoffwechsellage.

Aceton war zeitweilig in N und in T_{II} vorhanden. Der Patient hatte von Seiten seines Diabetes keine Beschwerden.

V. Fall. Bruckm. Gertr. ♀ 45 Jahre alt. Tabes dorsalis incipiens. Diabetes mell. schweren Grades. Wegen der Schwere des Falles wurde in der ganzen Beobachtungszeit Insulin gegeben.

H. Z.-Berechnungen.

Der H. Z. befindet sich in der ganzen Beobachtungszeit in ständiger Bewegung. Er wird deshalb in keinem Falle seinem dreifachen mittleren Fehler gerecht. Wir können darum nur bei Berücksichtigung der Kurvenrichtung zu befriedigenden Resultaten kommen.

Tägliche K. H.-Mengen = 50 gr.
Täglich 40 E. Insulin.

Vorbeobachtung = V (14. 2.—20. 2.)

A = Richtung in V bildet den Winkel = $\rho_v = 98^0$

Therapeutische Zeit = T (21. 2.—15. 3.)

3×0.3 gr Cupronat pro die (21. 2.—6. 3.)
5×0.3 gr Cupronat pro die (7. 3.—15. 3.)
Dazu täglich 40 E. Insulin.

B = Richtung in T bildet den Winkel = $\rho_t = 105^0$

Winkel-Differenzen:

$$\rho_t - \rho_v = 105^0 - 98^0 = -7^0$$

D. h. schon in V zeigt sich eine abfallende Richtung der H. Z.-Kurve (denn ρ_v ist größer als 90°.) In T ist diese abfallende Richtung noch etwas deutlicher, wie der größere Winkel $\rho_t = 105^0$ und die Winkeldifferenz = 7° beweist. Aus der geringen Winkeldifferenz auf ein durch Cupronat beschleunigtes Absinken des H. Z. zu schließen, wäre meiner Ansicht nach bei der großen Fehlerbreite der Richtungswinkel verfehlt. Die Nachbeobachtungszeit zeigt uns denn auch, daß Cupronat an der Toleranzbesserung garnicht beteiligt war.

Nachbeobachtung = N (16. 3.—29. 3.)

Vom 16. 3.—18. 3. täglich 40 E. Insulin.
Vom 19. 3.—29. 3. täglich 20 E. Insulin.

Am 17. 3. erreicht der H. Z. die Nullgrenze und bleibt bis zum 29. 3. gleich Null gr.

C = Richtung in N bildet den Winkel = $\rho_n = 90^0$.

Winkel-Differenzen:

Wäre die Toleranzbesserung durch Cupronat bedingt gewesen, dann hätte in N die H. Z.-Richtung wieder ansteigen müssen.

D. h. der Winkel ρ_n hätte kleiner sein müssen, als 90° und die Winkeldifferenz $\rho_t - \rho_n$ in diesem Fall größer als 15°. Gegen

eine Cupronatwirkung und für eine eindeutige Toleranzbesserung durch Insulin und geregelte Diät spricht auch die Tatsache, daß nachdem am 19. 3. die Insulinmenge auf die Hälfte reduziert wurde, die H. Z.Ausscheidung trotzdem nicht anstieg.

Es wäre unter Berücksichtigung des vorher Gesagten (gleich Toleranzbesserung schon in V) unrichtig, der „Nachwirkung" eines Mittels von dem bisher niemand (vergl. auch die von uns vorher aufgeführten Versuche) einen eindeutigen Erfolg gesehen hat, die Fähigkeit zuzuschreiben 20 E. Insulin ersetzen zu können.

Der H. Z. steigt erst nach völligem Absetzen des Insulins (30. 3.) wieder in steiler Kurve an, um dann, nachdem wieder 20 E. Insulin gegeben wurden, zu 0 Werten zurückzustreben.

Blut-Z.-Berechnungen.

Vorbeobachtung = V (14. 2.—20. 2.)

Auch die Blut-Z.-Kurve läßt in diesem Falle eine deutliche Richtungsänderung erkennen.

A_B = Richtung in V bildet den Winkel = $\beta_v = 100^0$.

Therapeutische Zeit = T (21. 2.—15. 3.)

B_B = Richtung in T bildet den Winkel = $\beta_t = 100^0$.

Winkel-Differenzen:

$\beta_t - \beta_v = 100^0 - 100^0 = 0^0$.

D. h. die absinkende Blut-Z.-Richtung in V wird in T unverändert beibehalten. Cupronat hat keinen beschleunigenden Einfluß. Die Toleranzbesserung wird nur durch das Insulin und die geregelte Diät bedingt.

Nachbeobachtungszeit = N (16.3 — 29 3)

In N sinkt der B. Z. weiter, und kommt am 19. 3. morgens früh (also noch unter dem Einfluß der bis zum 28. 3. incl. gegebenen 40 E. Insulin) auf normale Werte = 92 mgr %.

Ueber eine evtl. Cupronat-Spätwirkung gilt das beim H. Z. Gesagte. Der Blut-Z. stieg nach der Verringerung des Insulins auf 20 E. auf seine frühere Höhe (am Ende von T) an, während der H. Z., wie beschrieben, noch weiter unten blieb. Die Blut-Z.-Bestimmung erreichte jedenfalls den morgendlichen Blut-Z.-Anstieg, der durch die gleich folgenden Insulinspritzen zum Abfallen gezwungen wurde, bevor er zur Zuckerausscheidung geführt hatte.

Nach dem Absetzen des Insulins stieg der Blut-Z. wieder an. Aceton wurde in der Zeit des Versuches nicht beobachtet. Die subjektiven Beschwerden ließen mit dem Abfallen des Blut-Z. und H. Z. zusammen nach. Sie wurden natürlich

genau so wenig durch Cupronat gebessert, wie H. Z. und Blut-Z. Auch in diesem Falle erkennen wir keinen bessernden Einfluß des Cupronats.

Zusammenfassung der Ergebnisse mit Cupronat.

Es wurden insgesamt 5 verschiedene Versuche mit Cupronat durchgeführt.

In keinem der 5 Versuche konnten wir einen Einfluß des Cupronats auf die H. Z.-Ausscheidung feststellen. (4 Fälle mit mittelschwerem und 1 Fall mit schwerem Diabetes.) Auch auf die Höhe des Blut-Z. hatte Cupronat keinen Einfluß.

Wo Säurekörper vorhanden waren, traten sie in V, T und N unvermindert weiter auf.

Das subjektive Befinden besserte sich entweder schon in der Vorbeobachtung, oder erst nach Beendigung unseres Versuches, wenn Insulin gegeben wurde.

In einem Versuch wurde Cupronat und Insulin gleichzeitig gegeben. In diesem Versuch bemerken wir schon in V eine deutliche Toleranzbesserung; also bevor Cupronat gegeben wurde. Die Ansicht Handowsky's Cu-Präparate brächten den Zucker in eine für Insulin leichter angreiftarere Form, können wir aus diesem einen Versuch nicht bestätigen.

Prüfung des K. T. $_2$

Zum Schluß seien noch 2 Fälle aufgeführt, die mit K. T $_2$ behandelt wurden.

K. T $_2$ wird von der Firma Heil- und Nährpräparate „Weißer-Hirsch" Dresden hergestellt. Es besteht aus Pflanzenextrakten, die pflanzliche Insuline enthalten sollen. (Vergl. dazu die unter Norisdiabet aufgeführte Literatur.) Über K. T $_2$ als solches ist uns nur der Beitrag „Therapie des Diabetes" von Sanitätsrat Dr. Hugo Bach im Zentralblatt für Landärzte (1933) bekannt. In diesem Beitrag wird über K T $_2$ ein günstiges Urteil abgegeben, ohne daß dieses anhand von genau beschriebenen Versuchen gestützt wird.

I. Fall. Zweif. Gertr. ♀ 62 Jahre alt, Diabetes mell. mittelschweren Grades. Keine Nebenerkrankungen. Patientin ist seit dem 15. 3. in der Klinik. H. Z. und Blut-Z. sind ständig gleich hoch. Vom 22. bis 25. 3. wird Insulin (30 E.) gegeben. An diesen Tagen sinkt der H. Z. bis auf Null-Werte ab. Am 30. 3., nachdem der H. Z. wieder seine alte Höhe erreicht hat, beginnt unser Versuch. Täglich 25 gr K. H.

H. Z.-Berechnungen.

Vorbeobachtung = V (30. 3.—5. 4.)

$H_v = 15.6$ $\mu_v = 5.3$

Therabeutische Zeit = T (6. 4.—24. 4.)

Täglich 3×1 Eßlöffel K. T.½ nach dem Essen.

$H_t = 20.3$ $\mu_t = 4.1$

Nachbeobachtung = N (25. 4.—30. 4.)

$H_n = 18.6$ $\mu_n = 3.7$

Alle Mittelwerte halten ihrem dreifachen mittleren Fehler stand.

H. Z.-Differenzen:

H_I diff. $= H_v - H_t = 15.6 - 20.3 = -4.7$

H_{II} diff. $= H_n - H_t = 18.6 - 20.3 = -1.7$

Die negativen Differenzen H_I diff. und H_{II} diff. zeigen eindeutig, daß K. T. ₂ ohne jeden Einfluß auf die H. Z.-Ausscheidung geblieben ist.

Blut-Z.-Berechnungen.

Vorbeobachtung = V (30. 3.—5. 4.)

$B_v = 268$ $\nu_v = 2.6$

Therapeutische Zeit = T (6. 4.—24. 4.)

$B_t = 216$ $\nu_t = 23.3$

Nachbeobachtung = N (25. 4.—30. 4.)

$B_n = 231$ $\nu_n = 31.$

Blut-Z.-Differenzen.

B_I diff. $= B_v - B_t = 268 - 216 = 52$

ν_I diff. $= \sqrt{\nu_v^2 + \nu_t^2} = \sqrt{676+544} = 34.9$

B_{II} diff. $= B_n - B_t = 231 - 216 = 15.$

ν_{II} diff. $= \sqrt{\nu_n^2 + \nu_t^2} = \sqrt{961+544} = 38,8$

Die Differenzen sind geprüft an ihrem mittleren Fehler vollkommen unbeweisend. B_{II} diff. beträgt nicht einmal die Hälfte seines einfachen mittleren Fehlers.

Richtungsänderungen waren weder beim H. Z. noch beim Blut-Z. zu erkennen.

Eine Aenderung im subjektiven Befinden war nicht zu verzeichnen.

Säurekörper waren in der Beobachtungszeit nicht vorvorhanden. Die Patientin klagte mitunter über den schlechten Geschmack des K. T. ₂ Sie hat das Präparat trotzdem regelmäßig genommen.

Das Präparat blieb ohne jeden Erfolg auf die Stoffwechsellage.

II. Fall. Müll. Min. ♀ 70 Jahre alt. Seit 4 Jahren ist der Diabetes bekannt. Es handelt sich um einen leichten Altersdiabetes ohne Komplikationen.

Im Verlauf des Versuches mußten auf Wunsch der Patientin am 20. 4. die tägliche K. H.-Gaben von 50 gr auf 75 gr pro die gesteigert werden. Die Berechnung ist die gleiche wie in den früheren Fällen.

H. Z.-Berechnungen.

Vorbeobachtung = V (11. 4.—21. 4.)
Korrig. $H_v = 14.2$ $\mu_v = 2$
Therapeutische Zeit = T (20. 4.—26. 4.)
Korrig. $H_t = 13.5$ $v_t = 5.5$
Nachbeobachtung = N (27. 4.—2. 5.)
Korrig. $H_n = 17.7$ $\mu_n = 2{,}7$

H. Z.-Differenzen:

H_I diff. $= H_v - H_t = 14.2 - 18.5 = -4.3$
H_{II} diff. $= H_n - H_t = 27.7 - 18.5 = -0.6$

Die negativen Differenzen H_I diff. und H_{II} diff. zeigen deutlich, daß K. T.$_2$ ohne jeden Einfluß auf die H. Z.-Ausscheidung blieb.

Blut-Z.-Berechnungen.

Vorbeobachtung = V (11. 4.—21. 4.)
Korrig. $B_v = 271$ $v_v = 16.9$
Therapeutische Zeit = T (20. 4.—26. 4.)
Korrig. $B_I = 179$

In T nur eine Blut-Z.-Bestimmung.

Nachbeobachtung = N (27. 4.—2. 5.)
Korrig. $B_n = 241$ $v_n = 13$

Blut-Z.-Differenzen.

B_I diff. $= B_v - B_t = 271 - 179 = 92$
B_{II} diff. $= B_n - B_t = 241 - 179 = 62$

Die Differenzen B_I diff. und B_{II} diff. können nicht an ihrem mittleren Fehler geprüft werden, weil in T nur 1 Blut-Z.-Wert vorhanden ist. T ist zu kurz, weil die Patientin K. T.$_2$ seines schlechten Geschmackes wegen nicht mehr nehmen wollte.

Aceton-Körper waren in der beobachteten Zeit nicht vorhanden. Subjektive Besserung ist nicht bekannt.

Es wurde versucht, K. T.$_2$ noch bei einigen anderen Patienten zu prüfen. Die Patienten weigerten sich aber das Medikament wegen seines schlechten Geschmacks zu nehmen.

Zusammenfassung.

K. T.$_2$ wurde in 2 Fällen geprüft. Es war ohne jeden Einkluß auf die Stoffwechsellage der Zuckerkranken. Viele Patienten können das Mittel seines schlechten Geschmacks wegen nicht einnehmen.

Benutzte Literatur.

I. Anticoman.

Grote 1; D. med. Wo. 1931 II. 2099, Fröhlich 2; Med. Kl. 1932 II. 1536, Lasch 3; Med. Kl. 1932 II. 1743, und 1933 II. 946 (4;), Beznák und Harris 5; D. med. Wo. 1934 I., Vischer und Messer 6; W. med. Wo. 1933 Nr. 8. 236, Fröhlich 7; Boas Arch. f. Verdauungs-Krankh. 5, II. 434, Monias 8; W. med. Wo. Nr. 21. 1934. 584, Umber 9; D. med. Wo. 1932. 244, Szánto 10; Therapia Nr. 10. 1932, Bernheim und Kasasis 11; Fortschr. d. Med. 1932 Nr. 6, Oestreicher 12; Arsmedici 1932 Nr. 11, Spitzer und Oestreicher 13; „Prackticky Lékar" 1934, Wechsler 14; W. med. Wo. Nr. 48. 1932, Rosenberg 15; „Gyogyászat" 1933 Nr. 46, Finkelstein 16; Arsmedici 1933 Nr. 8, Zarzycki 17; „Polka Gazeta Lékarska" 1934 Nr. 28, Rittmann und Magerl 18; Boas Arch. f. Verd.-Krankh. 1935 Nr. 57.

II. Synthalin.

Bertram 1; D. Arch. f. Kl. Med. 158. 77, Abraham 2; Med. Kl. 1927. 720, Jacobi und Brüll 3; Med. Kl. 1927. 1017, Peiser 4; Med. Kl. 1927. 563, Strauß 5; Med. K. 1927. 117, Adler 6; Kli. Wo. 1927. 493, Graßheim und Petow 7; Kli. Wo. 1927. 1124 und 1647, Hirsch, Kauffmann 8; und Heimann-Trosien Kli. Wo. 1927. 1855, Sandmeyer 9; Kli. Wo. 1927. 1856, Priesel und Wagner 10; Kli. Wo. 1927. 848, Thill 11; Kli. Wo. 1927. 1417 und 2037, v. Noorden 12; Kli. Wo. 1927, Nr. 22, Nissel und Wiesen 13; Kli. Wo. 1927. 734, Oestreicher und Snapper 14; Kli. Wo. 1927, 1788, Perèmy 15; Kli. Wo. 1927, 2100, Arndt, Müller-Schemann 16; Kli. Wo. 1927, 2283, Frank, Nothmann und Wagner 17; Kli. Wo. 1926, 2100, Minkowski 18; Kli. Wo. 1926, 45, Hirsch-Kauffmann und Heimann Trosien 19; Kli. Wo. 1928 II., Staub und Küng 20; Kli. Wo. 1928, 1365, Staub 21; Kli. Wo. 1928, 1615, Bertram 22; Kli. Wo. 1928, 1615, Hirsch-Kauffmann-Wagner 23; 1928 Kli. Wo. 1866, Frank-Nothmann-Wagner 24; Kli. Wo. 1928, 1996, Rubino, Warela, 25; Kli. Wo. 1928, 2186, 26; Kli. Wo. 1928, 1928, Salèn, Ernst und Nyrèn 27; Kongr. Zentral-Bl. 52; Bertram 28; Med. Kli. 1928 II. 1229, Bischoff, Blatherwick und Melville 29; journ. of biol. chemistry 1928, 467, La Barre und Destrée 30; Arch. internat. Pharm. Dynam. 1928, 442, Zuns und La Barre 31; Arch. internat. Pharm. Dynam. 1928, 442, Castex und Steingart 32; C. r. Soc. Biol. 1928, 999, Steinitz 33; Ther. d. Gegenw. 1928, 484, Weis 34; D. med. Wo. 1928, II. 1718, Kaufmann 35; Med. Kli. 1928, II. 1942, Rubino, Collaco und Varela 36; V. Rev. Asoc. med. 1928, 587, Karr, Schumann und Petty 37; Arch. int. Med. 43, 384, Liu, Chau-Kuang und Krüger 38; Z. exper. Med. 1928, 780, Ahlgren, 39; G., Biochem. Zeitschr. 99, 206, Varela, Collaco und Rubino, 40; C. R. Soc. Biol. 99, 1441., Ralli, Guion 41; J. Labor a. Clin. Med. 1929, 14. 699, Frank und Wagner 42; Ergebn. d. ges. Med. v. Brugsch Bd. 13, Karr, Bolk und Petty 43; J. of Pharmacol. 1929, 36, 611, Langer, 44; Mschr. Kinderheilk. 1929, 43, 457, Ralli, Elaine und Tiber 45; 1929, 37, 451, Staub und Jezler 46; Klin. med. 1929, 112, Gessner 47; Naunyn-Schmiedebergs-Arch. 1930, 147, 366, Epler 48; Mschr. ung. Mediziner 1930, 4, 266, Kleeberg 49; Z. Klin. Med. 1930, 113, 247, Frank 50; Karlsbader ärztl. Vortr. 1930, 11, 171, Hirsch-Kauffmann 51; Kli. Wo. 1930, II. 1631, Achiai, Kunitaro 52; J. of. orient Med. 1930, 13, Macleod 53; Lancet. 1930, II. 512, Bischoff und Long 54; J. Nutrit. 1930, 3, 201, Ochiai, Kunitaro 55; J. of. orient. Med. 13, Zurn, 56; C. v. Soc. Biol. 1930, 103, 929, Chahovitch 57; C. v. Soc. Biol. Paris, 1930, 103, 328,

Hirsch-Kauffmann 58; K. G. 60, Kauffmann-Cosla und Varileo 59; Naunyn-Schmiedebergs-Arch. 1931; 149, 154, Eismayr 60; Kli. Wo. 1932, I. 860, Thomson 61; Brit. med. J. 1932, 322, Dische-Goldammer 63; Arch. Verdgskrkh. 1933, 54, 319, Graefe 64; Krankh. d. Stoffw. und Behandlung.

III. Norisdiabet.

V. Noorden 1; Zuckerkrankh. u. i. Behdlg., Jaksch-Wartenhorst 2; M. med. Wo. 1925, 972, Arnoldi und Rubitschek 3; D. med. Wo. 1922 Nr. 8, und 4; Mü. med. Wo. 1923 Nr. 22, Arany 5; W. Kli. Wo. 1927 Nr. 40, Isaac 6; D. med. Wo. 1926 Nr. 45, Rubitschek 7; Med. Welt. 1927 Nr. 20, Kauffmann-Cosla-Zörckendörffer 8; M. med. Wo. 1928, 9, Felsch 9; Med. Welt. Nr. 19, Grafe 10; Med. Kli. 1931, 793, Penzold und Stintzing 11; Handbuch d. spez. Therapie 1895, Kraus-Brugsch 12; Spez. Path. u. Therapie 1919, v. Noorden 13; d. Zuckerkrankh. 1917, Graefe 14; Krankh. d. Stoffw. u. i. Behandlg., Joslin 15; The treatement of Diab. mell., Mark und Wagner 16; Kli. Wo. 1925, 1692, und 17; Kli. Wo. 1925, 1870, Allen 18; J. of americ. med. assoc. 1927 Nr. 19, Shpiner 19; americ. J. of physiol, 1928 Nr. 2, 396, Andersson und Morell 20; Transact. of the Assoc. of Americ. Physic. 1927 S. 186, Wagner 21; Tranact. of the Assoc. of Americ. Physic. 1927 S. 179, Macleod 22; Lancet 1930 II. 512, Shpiner 23; Arch. int. Med. 1929, 44, 204, Kauffmann 24; Z. f. exper. Med. 1928, 55, 60, 61, und 25; Z. f. exp. Med. 1928, 62.

IV. Cupronat.

Ussolzew 1; Biochem. Z. 276, 433, Tkachenko 2; B. d. ges. Physiol. u. Pharmak. 1928, 46, 276, Francaviglia 3; Z. f. inn. Med. 1928, 51, 841, J. of physiol. and exp. Therap. 1925, 26, 287.

V. K. T. 2.

Bach 1; Zentralbl. f. Landärzte 1933.

Für die Ueberlassung des Themas und die freundliche Unterweisung bei der Anordnung und Auswertung der Versuche danke ich Herrn Prof. Dr. Martini bestens.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Schuler, der mir mit seinem Rat stets zur Seite stand.

Lebenslauf.

Als Sohn des Studienrates Hans Pomp und seiner Ehefrau Margarete geb. Wolff wurde ich, Hans Pomp, am 25. 8. 1910 zu Erkelenz geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und nach der mit der Reifeprüfung im Jahre 1929 in meiner Heimatstadt abgeschlossenen gymnasialen Schulausbildung begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität in Bonn. Im S. S. bestand ich dort das medizinische Vorexamen. Im folgenden Semester studierte ich an der Universität in München. Mein medizinisches Staatsexamen bestand ich im Dezember 1934 an der Universität in Bonn. Die Bestallung als Arzt erhielt ich am 30. Dezember 1935.